

THÈSE  
POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE  
(Diplôme d'État)

PAR

Monsieur Ammar BOUDAH

né le 8 Novembre 1939 à Irdjanah (Algérie)

Ancien Externe des Hôpitaux

Présentée et soutenue publiquement le 11 Février 1969

---

Sur quelques effets cardiaques  
de la  
DIPHÉNYLHYDANTOINE  
(Étude expérimentale chez le chien)

---

Président : M. DUCHÊNE - MARULLAZ, *Professeur*

Membres du Jury : M. MOLINA, *Professeur*

M. PIGNIDE, *Maitre de Conférences*

M. FOURRIER, *Professeur Agrégé*



Digitized by the Internet Archive  
in 2026

THÈSE  
POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE  
(Diplôme d'État)

PAR

Monsieur Ammar BOUDAH  
né le 8 Novembre 1939 à Irdjanah (Algérie)  
Ancien Externe des Hôpitaux

Présentée et soutenue publiquement le 11 Février 1969

Sur quelques effets cardiaques  
de la  
DIPHÉNYLHYDANTOINE  
(Étude expérimentale chez le chien)

---

Président : M. DUCHÊNE-MARULLAZ, *Professeur*

Membres du Jury : M. MOLINA, *Professeur*  
M. PIGNIDE, *Maitre de Conférences*  
M. FOURRIER, *Professeur Agrégé*

IMPRIMERIE PAUL COUTY  
CLERMONT-FERRAND  
1969



UNIVERSITE DE CLERMONT  
FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

---

**Doyen :** G. MEYNIEL.

**Assesseur :** M. COULET.

**Doyen honoraire :** M. CUVELIER.

**Directeur honoraire :** M. MERLE.

**Professeurs honoraire :** Mme BLANQUET, MM. BUREAU, POMMÉ.

**I. — PROFESSEURS TITULAIRES :**

- MM. BARRIER. — Clinique Chirurgicale A.  
BASTIDE. — Chimie biologique et Pharmacodynamie.  
BAUDON. — Clinique obstétricale.  
BERGER. — Chimie analytique.  
BERGERON. — Pathologie Médicale.  
COULET. — Botanique et Microbiologie.  
CUVELIER. — Hydrologie et Climatologie.  
DASTUGUE. — Biochimie Médicale.  
DAUPHIN. — Chimie Pharmaceutique et Toxicologie.  
DELAGE. — Anatomie Pathologique.  
FEBVRE. — Pharmacie Galénique.  
GRAS. — Clinique Médicale.  
JACQUEMET. — Technique chirurgicale.  
JALLUT. — Séméiologie médicale.  
LATAIX. — Pathologie chirurgicale.  
MERCIER. — Anatomie.  
MEYNIEL. — Biophysique médicale.  
MOLINA. — Clinique Pneumo-phthisiologique.  
PETIT. — Médecine légale et Médecine sociale.  
POROT. — Clinique neurologique et psychiatrique.  
POURRAT. — Matière médicale.  
Mlle RAMPON. — Thérapeutique.  
MM. ROUHER. — Clinique ophtalmologique.  
TERRASSE. — Clinique médicale B.  
THIEBLOT. — Physiologie.  
THOMAS. — Clinique Oto-Rhino-Laryngologique.  
TRONCHE. — Pharmacie chimique.  
TURCHINI. — Histologie et Embryologie.  
VAURS. — Bactériologie et Hygiène.  
WILLEMIN-CLOG. — Clinique médicale infantile.

**II. — PROFESSEUR TITULAIRE A TITRE PERSONNEL :**

- MM. CHAMPEIX. — Médecine légale et Médecine du Travail.  
VIALLET. — Electro-Radiologie.

**III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE :**

- MM. ALFIERI. — Biophysique Médicale.  
CLUZEL. — Bactériologie.  
DUCHENE-MARULLAZ. — Physiologie.  
GERMAIN. — Clinique chirurgicale B.  
MENUT. — Pédiatrie et Puériculture.

**IV. — MAITRE DE CONFERENCES AGREGES :**

- Mlle CHATONIER. — Chimie minérale et Minéralogie.  
Mme GAILLARD. — Physique pharmaceutique.  
Mme MOINADE. — Médecine générale et Thérapeutique.  
M. PIGNIDE. — Médecine générale.  
Mme POURRAT. — Botanique.  
M. VENRIES DE LAGUILLAUMIE. — Anatomie pathologique.

**V. — AGREGES :**

- MM. FOURRIER. — Orthopédie.  
HOUDARD. — Chirurgie Générale.  
JANNY. — Neuro-Chirurgie.  
RENARD. — Pneumo-Phthisiologie.  
TOURNILHAC. — Neurologie et Psychiatrie.

**VI. — DELEGUES DANS LES FONCTIONS DE MAITRES DE CONFERENCES :**

- MM. MALET. — Histologie et embryologie.  
MARCHEIX. — Médecine générale et Thérapeutique.  
PLAGNE. — Cancérologie.

**Attaché Principal :** M. BERTHON.

**Conservateur de la Bibliothèque :** M. ARCHIMBAUD.

La Faculté décide que les opinions émises dans les travaux et mémoires présentés à l'occasion d'une soutenance de thèse de Doctorat en Médecine ou en Pharmacie doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation. (Délibération en date du 6 juin 1956).



A MES PARENTS

*Ce travail que je leur dédie n'est qu'un  
bien faible témoignage de ma profonde gra-  
titude et de mon affection.*

A MES FRÈRES ET SŒURS



A LA MEMOIRE DE MON GRAND-PERE

A MON ONCLE QUI ME CONSIDERA COMME SON FILS

A TOUTE MA FAMILLE



A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le Professeur DUCHENE-MARULLAZ

Professeur de Physiologie

Directeur de l'Institut de Recherches Cardiolgiques de Royat

Officier des Palmes Académiques



Monsieur le Professeur MOLINA

Professeur de Clinique pneumo-phtisiologique  
Médecin des Hôpitaux  
Chevalier des Palmes Académiques

*Pendant notre externat nous avons eu la joie de l'avoir comme Maître.*

*Nous avons beaucoup apprécié la richesse, la clarté et le dynamisme de son enseignement.*

*Qu'il soit assuré de notre respectueuse reconnaissance.*

Monsieur le Professeur Agrégé PIGNIDE

Maître de Conférences Agrégé  
(Médecine générale et Thérapeutique)  
Médecin des Hôpitaux  
Chevalier des Palmes Académiques

*Il nous a enseigné la Pathologie Médicale et toujours il nous a paru un Maître sûr dans ses connaissances très étendues, clair et brillant dans ses exposés.*

*Qu'il trouve ici l'expression de notre admiration et de notre sincère reconnaissance.*

Monsieur le Professeur Agrégé FOURRIER

Agrégé d'Orthopédie  
Chirurgien des Hôpitaux  
Chevalier des Palmes Académiques

*Externe dans son service, nous avons été touché de l'accueil qu'il nous a réservé et la sympathie qu'il nous a toujours témoignée.*

*Nous l'assurons de notre profond attachement et de notre respectueuse gratitude.*



A NOS MAÎTRES DE LA FACULTÉ ET DANS LES HOPITAUX :

Monsieur le Professeur WILLEMIN-CLOG

Monsieur le Professeur BAUDON

Monsieur le Docteur BELIN

Monsieur le Docteur LECOCQ

Monsieur le Docteur AILLOT

Monsieur le Docteur MARCHEIX

*En témoignage de reconnaissance.*



A MES CAMARADES INTERNES ET EXTERNES

A TOUS MES AMIS



## *Avant-Propos*

*C'est en 1967 que nous avons commencé à participer aux travaux de l'Institut de Recherches Cardiologiques de Royat.*

*Or, c'est surtout à partir de cette année-là que l'équipe de chercheurs que dirige notre Maître, le Professeur P. Duchêne-Marullaz, s'est intéressée aux effets des anti-arythmiques sur différents paramètres cardiaques, notamment sur « La fréquence ventriculaire maxima ». Nous avons aidé à dépouiller les documents concernant l'hydroquinidine. Nous avons aidé à expérimenter sur la procainamide. On comprend donc le plaisir que nous avons pris à étudier les actions de la diphénylhydantoïne qui reste encore en France pour la plupart des cliniciens, uniquement un anti-épileptique.*

*Dans la première partie de ce travail nous résumons pourquoi ce produit mérite d'éveiller l'attention des cardiologues.*

*Dans une deuxième partie nous relatons les expériences originales réalisées à l'Institut de Recherches Cardiologiques.*

*C'est un devoir pour nous, avant d'aborder notre propos, de dire toute notre gratitude aux chercheurs que nous avons connus à Royat :*

*Le Professeur Agrégé Schaff, de Strasbourg,*

*Madame Lavarenne, chef de travaux de Pharmacologie à Clermont-Ferrand,*

*Mademoiselle Lautier,*

*Nos camarades Condat et Jean.*

*Que Monsieur le Professeur Selecky, de Bratislava, veuille bien accepter l'expression de notre respectueux hommage.*

---



## CHAPITRE I

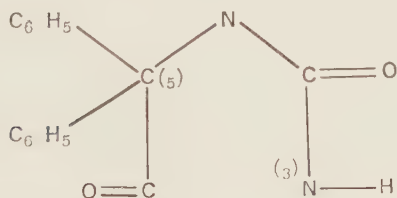
# Effets généraux, absorption élimination et toxicité de la Diphenylhydantoïne

### I. — PROPRIÉTÉS PHARMACODYNAMIQUES GÉNÉRALES.

La structure de l'hydantoïne a été introduite en thérapeutique en 1916 sous forme de la phényl-éthyl-hydantoïne. Ce médicament, préconisé pour ses propriétés sédatives, a, après un bref emploi, été retiré de la prescription du fait des troubles sanguins qu'entraînait son usage.

La diphenylhydantoïne est née de recherches systématiques au cours desquelles on a tenté de supprimer, par de nouveaux corps de synthèse, les crises épileptiques expérimentalement provoquées. Ainsi préconisée dans les atteintes comitiales par MERRITT et PUTNAM en 1938, son intérêt clinique a paru rapidement évident puisque, contrairement aux barbituriques, elle possède l'avantage, paradoxalement à son précurseur, de n'être pas sédative.

Sa formule est la suivante :



Les relations structures-activités ont fait l'objet de nombreux travaux (TOMAN et GOODMAN, 1948 ; WARE, 1950 ; TOMAN et TAYLOR, 1952 ; CLOSE et SPIELMAN, 1961) qui permirent

d'établir que les substituants phényl en 5 ou des noyaux aromatiques équivalents sont indispensables pour que se développe un pouvoir anti-convulsivant. Par contre, si l'on remplace ces fonctions par un radical alkyl, se développe un effet sédatif.

a) *Actions sur le système nerveux.*

La diphénylhydantoïne exerce donc une activité anti-épileptique sans déprimer la vigilance et même à dose toxique elle est susceptible de devenir excitante. Chose curieuse, la diphénylhydantoïne, et en cela encore elle se différencie des barbituriques, ne modifie pratiquement pas le seuil de l'activité épileptique, qu'il soit atteint par stimulation électrique ou par des agents convulsivants comme le pentétrizol ou la strychnine. Néanmoins, à très fortes posologies proches des doses toxiques, ou encore après plusieurs jours de traitement, ce seuil est susceptible d'être élevé. Davantage même, pour GOODMAN et coll., 1946-1953, pour TOMAN et GOODMAN, 1948, elle potentialise les effets convulsivants du pentétrizol. Par contre, la diphénylhydantoïne protège, vis-à-vis des convulsions induites par une hyponatrémie aiguë ou l'administration de fortes doses de corticoïdes ou de thyroxine. Son efficacité est alors comparable à celle du phénobarbital (SWINYARD et coll., 1946 ; FINGL et coll., 1952 ; WOODBURY et coll., 1952).

Cependant, si au lieu d'étudier les seuils d'excitabilité on s'adresse aux crises que détermine un électrochoc supramaximal, on observe que si la phase clonique n'est pas modifiée et peut même être intensifiée et prolongée, par contre la phase tonique est réduite. Par conséquent, la période d'apnée est raccourcie, d'où la possibilité d'une diminution de la léthalité. Mais surtout l'électro-encéphalographie montre que la fréquence et l'amplitude des pointes-ondes caractéristiques sont abaissées (TOMAN et coll., BARANY et STEIN-JENSEN, 1946 ; GOODMAN et coll., 1946-1953 ; SWINYARD et coll., 1952) sans toutefois disparaître. D'ailleurs, en clinique humaine, on est souvent frappé par la dissociation entre une amélioration fonctionnelle, les crises s'atténuant, voire disparaissant, et la persistance des anomalies du tracé.

Plusieurs auteurs se sont intéressés aux effets de la diphénylhydantoïne sur le diencéphale. Il s'agissait là d'une curiosité naturelle puisque, on le sait, on peut trouver là l'origine d'épilepsie s'opposant aux crises d'origine corticale par une perte de connaissance précédant l'attaque. Si GANGLOFF et MONNIER (1957) estiment que le produit réalise un léger effet dépresseur

sur l'excitabilité diencephalique, par contre MORELL et coll. (1959) ne partagent pas ce point de vue. Et pourtant, c'est vraisemblablement par un tel point d'impact que l'on pourrait expliquer l'inhibition de la sécrétion de l'hormone antidiurétique signalée par FICHMAN et coll. en 1967, de même peut-être que la diminution du taux sanguin de thyroxine libre (CLIN et coll., 1968).

D'ailleurs, on ne saurait admettre que la diphénylhydantoïne agit seulement sur le cortex. Chez l'animal décérébré, elle réduit la phase tonique réalisée par le pentétrizol en demeurant toutefois inefficace sur la contracture strychninique. De même, il faut atteindre des doses voisines de la DL 50 pour atténuer les crises convulsives provoquées par stimulation électrique chez le chat décapité (ESPLIN et FRESTON, 1960).

Mais l'action la plus caractéristique de la diphénylhydantoïne est d'atténuer les phénomènes bien classiques d'ébranlement prolongé. On sait que si l'on réalise une série d'impulsions présynaptiques à grande fréquence et qu'aussitôt après on porte une décharge isolée, celle-ci peut être suivie de plusieurs réponses postsynaptiques. Or, ce phénomène est aboli comme l'a montré notamment ESPLIN chez le chat en 1957, aussi bien au niveau de la moelle épinière que sur le ganglion stellaire. En fait, cette action porte sur tous les nerfs, même sur les préparations isolées de fibres nerveuses (TOMAN, 1952) et cela sans que l'excitabilité du nerf ou sa conductibilité ne soit en rien altérée.

D'ailleurs, la diphénylhydantoïne interfère avec l'acétylcholine. Elle serait capable d'inhiber l'action de ce médiateur sur la plaque motrice (NORRIS et coll., 1964) et diminuerait la teneur du cœur de rats en acétylcholine après administration aiguë ou chronique (BOSE et coll., 1958, 1963). On le verra, certains lui reconnaissent des propriétés vagolytiques cardiaques, quoique CONN estime qu'à petites doses elle aurait un effet vagomimétique.

Voici résumé l'essentiel de nos connaissances sur les effets pharmacodynamiques de la diphénylhydantoïne. On conçoit, étant donné le sujet de ce travail, que les propriétés cardiovasculaires seront étudiées séparément et mériteront un développement plus important.

#### *b) Modifications ioniques provoquées par la diphénylhydantoïne.*

Les considérations qui viennent d'être énoncées, le fait que la diphénylhydantoïne diminue « in vitro » l'hyperexcitabilité provoquée par un appauvrissement en calcium du

milieu nutritif permettent de comprendre que c'est dans des modifications ioniques qu'il faut rechercher le mécanisme intime des propriétés de la diphénylhydantoïne. Selon WOODBURY, cet agent pharmacodynamique diminue la teneur cellulaire en sodium dans les cellules notamment du cerveau, des muscles cardiaques ou squelettiques. Il est intéressant de comparer cette influence à celle de la quinidine qui réalise tout à la fois une diminution de l'entrée intracellulaire de sodium et de la sortie de potassium (HOLLAND, 1957 ; CONN et WOOD, 1960 ; KLEIN et coll., 1960) et une inhibition partielle de l'entrée de calcium (KLEIN et coll., 1960 ; SURAWIETZ, 1964).

En somme, dans l'état actuel de nos connaissances, on peut donc admettre que c'est par un appauvrissement en sodium de la cellule, autrement dit par une diminution du rapport sodium intra et extracellulaire que la diphénylhydantoïne tend à stabiliser tous les phénomènes d'hyper-excitabilité sans porter atteinte aux processus physiologiques d'excitabilité et de conduction.

## II. — ABSORPTION ET ÉLIMINATION DE LA DIPHÉNYLHYDANTOÏNE.

L'absorption digestive de la diphénylhydantoïne est bonne. Les méthodes isotopiques dans les mains de NOACH et coll. (1958) permettent de préciser qu'une injection intraveineuse du produit marqué au  $^{14}\text{C}$  sur le carbone 4 du noyau est suivie d'une localisation préférentielle hépatique, rénale et salivaire. Une plus petite quantité se fixe dans le cerveau, les graisses et les muscles. Après vingt-quatre heures, on ne retrouve plus de substance libre.

Après absorption orale d'une dose unique de 400 mg, la concentration maximum sanguine, de 2 à 5  $\mu\text{g}$  par millilitre, est atteinte en huit heures. La décroissance est de 10 p. 100 par heure. Une même posologie entraîne un taux constant chez un individu donné. Mais les résultats peuvent varier d'un sujet à l'autre.

SWINYARD et coll. (1952) précisent que l'élimination est initialement biliaire, mais que, du fait d'un cycle entéro-hépatique, les métabolites sont rejetés par les urines. Dans celles-ci, le principal métabolite résulte d'une parahydroxylation des phényl. Cependant, des métabydroxylation peuvent aussi se faire. Ultérieurement se produit une conjugaison avec l'acide glycuronique. L'oxydation d'un seul groupe phényl fait disparaître toute activité.

### III. — TOXICITÉ.

Deux monographies relativement récentes ont paru sur la toxicité de la diphénylhydantoïne (DRAY, 1959 ; SPARBERG, 1963).

On a pu dire que la diphénylhydantoïne est le plus inoffensif des anti-épileptiques. Dans ses indications cardiaques, elle passe aussi pour être bien tolérée. On posséderait même, lors de son administration intraveineuse, une bonne marge de sécurité. Cependant UNGAR et SKLAROFF ont rapporté, en 1967, deux cas d'accidents mortels. Chez un malade, un flutter auriculaire a bien été transformé en rythme sinusal, mais bientôt une bradycardie de plus en plus lente s'est installée et un arrêt cardiaque est apparu. Chez l'autre sujet, on a assisté à un bloc auriculo-ventriculaire bientôt, lui aussi, suivi d'un repos électrique définitif.

Selon GRUBER et coll. (1940), GRUTZIT (1949), la DL 100 de la diphénylhydantoïne, sous forme de sel sodique, est de 90 mg/kg. Lorsque le produit est donné per os pendant longtemps, à des doses fractionnées, un arrêt cardiaque peut apparaître pour des quantités de l'ordre de 66 à 69 mg/kg (SCHERF, 1943). Les signes électrocardiographiques d'intoxication se traduisent par un allongement de PR et de QRS. De même qu'avec la quinidine et la procainamide, des extrasystoles ventriculaires peuvent apparaître à fortes concentrations.

#### *Effets secondaires sur le système nerveux.*

On a reproché à la diphénylhydantoïne des vertiges, de l'ataxie, des tremblements, du nystagmus, de la diplopie, du ptosis, des troubles de l'élocution, de l'apathie, un état confusional ou, au contraire, de l'insomnie, de l'irritabilité : plus rarement du délire, des hallucinations. Mais il faut souligner que des doses totales de plusieurs grammes ont pu être absorbées soit accidentellement, soit dans un désir de suicide. Les cas de morts ont été rares.

#### *Effets secondaires sur le tractus gastro-intestinal.*

Le sel de sodium de la diphénylhydantoïne, forme sous laquelle la médication est administrée, est fortement basique. On conçoit que son alcalinité puisse entraîner quelques troubles contre lesquels on lutte par une administration à la fin

des repas par le fractionnement de la dose. On a cité la possibilité de douleurs épigastriques, de nausées, de vomissements, voire même d'hématémèse.

#### *Effets secondaires cutanés et gingivaux.*

Des rashes apparaissent dans 2 à 5 p. 100 des cas, surtout chez les enfants et les adolescents. Mais des phénomènes plus graves, allant jusqu'à des hémorragies mortelles, ont été signalés. De l'hirsutisme peut se manifester chez la jeune fille dépendant d'un hyperfonctionnement surrénalien lui-même consécutif vraisemblablement aux modifications de mouvements sodés.

L'hyperplasie des gencives apparaît chez près de 20 p. 100 des sujets traités de façon chronique. Les gingivites sont fréquentes, habituellement prévenues par une bonne hygiène locale. La vitamine C est inefficace.

#### *Effets secondaires cardiovasculaires.*

Quelques inconvénients portant sur l'appareil cardiovasculaire ont attiré l'attention sur la possibilité d'un point d'impact circulatoire. On a cité de la bradycardie, des extrasystoles ventriculaires, des modifications électrocardiographiques, des insuffisances ventriculaires.

#### *Effets secondaires divers.*

Des hépatites, des atteintes sanguines ont été signalées, mais en réalité elles apparaissent rarement.

On s'aperçoit donc que la diphénylhydantoïne est une médication qui apparaît facile à manier. Elle est commercialisée en France.

---

# Effets cardiovasculaires de la Diphenylhydantoïne

Des effets cardiovasculaires de la diphénylhydantoïne, ce sont essentiellement les actions anti-arythmiques qui intéressent le thérapeute. En corollaire, expérimentateurs et cliniciens ont étudié l'influence de ce produit sur la conduction intracardiaque et, bien entendu, vérifié s'il ne modifiait pas les autres fonctions cardiaques. Ces différents points ont paru mériter un certain développement.

### I. — PROPRIÉTÉS ANTI-ARYTHMIQUES DE LA DIPHÉNYLHYDANTOÏNE.

Ce sont HARRIS et KOKERNOT qui, les premiers, attirèrent l'attention, dès 1950, sur les propriétés anti-arythmiques de la diphénylhydantoïne. Ils remarquèrent que cette molécule, à des doses suffisantes, 25 mg/kg au minimum, supprime complètement les rythmes ectopiques créés chez le chien par la ligature en deux temps de l'artère coronaire antérieure descendante. Le phénobarbital, qui par lui-même n'a qu'une influence modeste, permet d'obtenir les mêmes résultats avec une moindre quantité de diphénylhydantoïne. Et, soulignant la similitude des effets entre le cœur et le cerveau, ces auteurs s'interrogent sur la possibilité de reconnaître les anti-épileptiques par leurs propriétés anti-arythmiques.

MOSEY et TYLER vérifient, en 1954, que l'efficacité de la diphénylhydantoïne s'étend aux troubles du rythme que réalisent des intoxications aiguës par l'ouabaïne. Ils comparent les effets du produit à ceux de la procaine, de la procainamide et de la quinidine. Les quatre produits auraient des propriétés semblables ; toutefois, la procaine agit de façon beaucoup plus brève que les trois autres substances. Elle est aussi d'un emploi plus difficile du fait de sa plus grande toxicité et de l'excitation centrale qu'elle crée. Les résultats obtenus par MOSEY et

TYLER sont résumés dans le tableau ci-dessous emprunté aux auteurs.

| PRODUITS            | Doses thérapeutiques cliniques mg/kg | Doses utilisées mg/kg | Nombre de succès<br>Nombre de traités |
|---------------------|--------------------------------------|-----------------------|---------------------------------------|
| QUINIDINE           | 5.20                                 | 10                    | 2/3                                   |
|                     |                                      | 40                    | 2/3                                   |
|                     |                                      | 20                    | 0/1                                   |
| PROCAINAMIDE        | Maximum 20                           | 10                    | 3/4                                   |
|                     |                                      | 20                    | 3/3                                   |
|                     |                                      | 40                    | 3/3                                   |
| DIPHENYL-HYDANTOÏNE | 5.10                                 | 10                    | 3/3                                   |
|                     |                                      | 20                    | 7/7                                   |
|                     |                                      | 30                    | 2/2                                   |

De tels effets incitent SCHERF et coll. (1960) à envisager une troisième méthode de création d'arythmie consistant en un dépôt d'aconitine ou de delphinine sur l'oreillette. Celle-ci créant soit une fibrillation soit un flutter, celle-là entraînant toujours un flutter. La diphénylhydantoïne était injectée dans la veine jugulaire à la dose de 5 mg/kg. Dans tous les essais où les troubles du rythme étaient dus à l'aconitine, et six fois sur huit dans le cas de la delphinine, l'arythmie a disparu peu de minutes après l'injection. Cependant l'amélioration a été de courte durée : rapidement les troubles du rythme ont réapparu. Une nouvelle introduction de diphénylhydantoïne a ramené un rythme régulier, mais là encore de façon éphémère. Il n'y a donc pas d'influence cumulative.

Il faut encore citer les essais de WHITE et coll. (1955) qui s'adressent aux troubles du rythme apparaissant lors de l'association de cyclopropane et d'adrénaline. Les effets de la diphénylhydantoïne varient avec la dose. Pour 10 mg/kg, l'arythmie est exagérée mais elle est, par contre, diminuée pour 20 mg/kg.

Plus récemment, HELEANT et coll. (1967) observent que la diphénylhydantoïne, donnée préventivement (5 mg/kg I.V.), augmente chez le chien de 72 à 224 p. 100 la dose toxique

d'acétyl strophantidine. Si la fréquence cardiaque est maintenue à un rythme constant, l'anti-arythmique ne modifie pas l'élévation de la pression intra-ventriculaire gauche produite par le digitalique. Il est, par contre, possible de dissocier les effets inotropes positifs de l'action bathmotrope positive du glucoside. On conçoit tout l'intérêt de cet élargissement des rapports doses thérapeutiques/doses toxiques.

Les conclusions d'une étude à peu près similaire de BOYD et WILLIAMS (1967) sont légèrement nuancées. La diphénylhydantoïne, introduite lors de la perfusion d'ouabaine, diminue de façon significative, mais transitoire, l'influence inotrope positive du glucoside. Ultérieurement, la force des contractions s'accroît davantage qu'avec la seule ouabaine. Toutefois, cette différence n'est pas statistiquement valable.

LUELLMAN et WEBER (1968) obtiennent sur le cobaye des résultats du même ordre en utilisant soit des oreillettes isolées, soit des cœurs perfusés, soit encore des préparations « in situ ». La diphénylhydantoïne abolit les signes électriques d'intoxication par l'ouabaine, diminue la DL 100 de celle-ci sans toucher à son influence tonicardiaque.

On conçoit que, dans un pays où la pharmacodynamie est considérée à sa juste valeur, les résultats expérimentaux aient affecté des essais thérapeutiques. La première tentative américaine a été réalisée sur une femme présentant une tachycardie ventriculaire rebelle à la quinidine et à la procainamide, la dose de cette dernière ayant été même portée à 2 g 300. La malade était à la dernière extrémité lorsque le praticien eut l'idée d'injecter, par voie veineuse, 250 mg de diphénylhydantoïne. Deux minutes après, le rythme sinusal réapparaissait. D'autres injections, à des intervalles de 4 à 6 heures, eurent des effets aussi heureux.

Mais il fallut attendre 1965 pour que CONN d'une part et BERNSTEIN d'autre part fassent état d'une large utilisation de cette médication dans les troubles du rythme. Sans trop pénétrer dans le domaine de la thérapeutique qui n'est pas le véritable propos de ce travail, il paraît intéressant de donner une brève analyse de ces premiers essais.

Dans la série de CONN, une dose initiale de 250 mg était administrée par voie veineuse en une à trois minutes et répétée, au besoin, toutes les cinq ou dix minutes jusqu'à obtention de l'effet désiré. Par la suite, des quantités de 200 à 400 mg étaient données par voie orale. Les cas comprenaient notamment 12 sujets présentant des troubles du rythme importants. Un seul avec flutter auriculaire n'a pas été amélioré.

Mais deux personnes souffrant d'une tachycardie paroxystique, une avec un rythme atrioventriculaire complexe, une avec une tachycardie d'origine polymorphe, deux possédant un bigéminisme et quatre possédant des extrasystoles ventriculaires ont été immédiatement améliorées. Quatre autres malades, dont les arythmies n'étaient pas la conséquence de digitalisation, ont été aussi traités heureusement. On observait chez eux deux tachycardies auriculaires, deux bigéminismes ventriculaires, deux extrasystoles ventriculaires et un cas de tachycardie ventriculaire. Par contre, six échecs ont été notés, deux flutters et deux fibrillations auriculaires, un bigéminisme ventriculaire et une tachycardie sinusale avec des troubles sévères des électrolytes.

L'efficacité se manifestait en un temps compris entre 30 secondes et 4 minutes et se prolongeait de 5 minutes à 4 à 6 heures.

Dans la deuxième série, celle de BERNSTEIN, le traitement a été oral et s'adressait à des malades dont les arythmies n'avaient pas été améliorées par les méthodes habituelles. Sur 37 patients dont l'existence était gênée par des extrasystoles ventriculaires, vingt-six ont vu leur rythme se régulariser pendant plus de seize mois en moyenne. Dix sur treize malades chez lesquels le diagnostic de tachycardie paroxystique avait été établi, n'ont pas eu d'incidents. Deux ont été améliorés. La thérapeutique s'est révélée sans intérêt seulement chez un sujet. Enfin, six fibrillations auriculaires ont été régularisées.

Certes, on a pu justement reprocher à ces deux séries d'observations de ne pas comprendre de témoins et de ne pas permettre la comparaison avec d'autres médications anti-arythmiques. Cependant, les résultats étaient suffisamment favorables pour engager les thérapeutes à suivre cette nouvelle voie.

Des mises au point réalisées par OSBORNE en 1964, RUTHEN et CONN en 1965, précisent les limites de l'intérêt de cette médication certes efficace dans les troubles du rythme, à la condition toutefois qu'il ne s'agisse ni de flutter, ni de fibrillation auriculaire. KARLINER (1967) estime, à la suite d'une utilisation par voie veineuse chez 54 sujets, que ce sont surtout les arythmies digitaliques qui bénéficient de la diphénylhydantoïne.

En 1967, MERCER et OSBORNE font paraître dans « *Annals of Internal Medicine* » une revue du millier de cas relevés dans la littérature. Ils concluent que la diphénylhydantoïne

donnée par voie intraveineuse, est hautement efficace dans le traitement des arythmies ventriculaires rencontrées au cours d'anesthésie, du choc électrique cardiaque, du cathétérisme intracardiaque ou de la chirurgie cardiaque. Ils considèrent cette thérapeutique comme supérieure à la quinidine ou à la procainamide. La diphénylhydantoïne a un bon effet dans les arythmies ventriculaires et les tachycardies auriculaires rencontrées dans les intoxications digitaliques. L'arythmie ventriculaire, associée à l'artériosclérose coronaire, répond dans environ un quart des cas. Par contre, la médication est inefficace dans les arythmies supraventriculaires, dans le flutter ou la fibrillation auriculaire. Par voie orale, la diphénylhydantoïne est d'un grand intérêt dans la prévention des arythmies que leurs origines soient auriculaires ou ventriculaires.

Il s'agit donc bien d'une médication qui mérite une place dans le traitement des arythmies.

## II. — ACTION DE LA DIPHÉNYLHYDANTOÏNE SUR LA CONDUCTION INTRA-CARDIAQUE.

Récemment, plusieurs auteurs se sont intéressés à l'action de la diphénylhydantoïne sur la conduction intra-cardiaque chez le chien, que le sujet soit anesthésié (HELFANT et coll., 1967 ; BIGGER et coll., 1967) ou non narcosé (ROSATI et coll., 1967), ou encore sur le cœur isolé (SASYNINK et DRESEL, 1968).

HELFANT, SCHERLAC et DAMATO (1967) utilisent des sujets endormis au pentobarbital (30 mg/kg). Après ouverture du thorax, des électrodes sont placées sur le faisceau de His. Le bout périphérique du vague droit sectionné est mis en relation avec un excitateur. Un électrocardiogramme est inscrit en D<sub>2</sub>. La conduction intraventriculaire est mesurée par l'intervalle qui sépare le tracé enregistré au niveau du faisceau de His et la fin du complexe QRS, la conduction auriculo-ventriculaire par la distance entre l'onde P et le potentiel du faisceau de His. Le cœur était, en outre, entraîné au niveau du faisceau de His à des fréquences allant de 180 à 240 cycles minute. L'automatisme ventriculaire était reconnu par l'apparition d'échappement à la fin de l'excitation du pneumogastrique.

Après enregistrements témoins, une intoxication digitale était réalisée et les troubles du rythme, ainsi obtenus, calmés par 5 mg/kg de diphénylhydantoïne. Des doses de

30 mg/kg de procainamide, faites comparativement sur certains sujets, ne se sont pas toujours révélées efficaces.

Dans de telles conditions, il est apparu que la diphénylhydantoïne déprime l'automatisme ventriculaire, augmente la vitesse de conduction auriculoventriculaire et n'a que peu ou pas d'effet sur la conduction intraventriculaire ou sur la fréquence sinusale.

Les propriétés de la diphénylhydantoïne paraissent plus heureuses que celles de la procainamide. Certes, les deux produits suppriment les signes d'intoxication digitalique, mais celui-ci moins constamment que celui-là. La procainamide, d'ailleurs, diminue la conduction auriculoventriculaire chez le chien normal et accentue ce phénomène classique de l'intoxication digitalique, alors que, au contraire, la diphénylhydantoïne le combattait.

BIGGER, HARRIS et WEINBERG (1967) étudient les effets de la diphénylhydantoïne sur la conduction auriculaire, auriculoventriculaire et ventriculaire à fréquence constante chez des chiens à électrodes implantées de façon chronique au niveau des deux oreillettes, du faisceau de His, de la jonction muscle papillaire-réseau de Purkinje à droite, de la base du septum et de points épicardiques D. et G. Dans certaines expériences, l'emploi d'atropine et de propranolol permettait de bloquer toute influence végétative. Pour ces auteurs, la diphénylhydantoïne, utilisée à dose thérapeutique, a peu d'effet sur la conduction intra-auriculaire. La conduction auriculoventriculaire est diminuée de 10 à 15 p. 100. Il y a peu de différence entre les résultats obtenus avant ou après l'emploi des agents bloquant le système végétatif. Le temps d'activation ventriculaire total et la vitesse de conduction intra-ventriculaire sont peu modifiés. La repolarisation auriculaire est accélérée par la diphénylhydantoïne.

ROSATI, ALEXANDER, SCHAAL et WALLACE (1967) divisent leurs animaux en quatre groupes comprenant :

— un groupe de cinq chiens chez lesquels des électrodes ont été implantées sur le nœud sinusal, sur le faisceau de His et sur la branche droite de ce dernier. Les sujets sont utilisés après un repos de deux à six semaines ;

- une dénervation extrinsèque du cœur a été réalisée sur trois chiens à qui on accorde un sursis de 2 à 6 semaines ;

— un bloc auriculoventriculaire est réalisé sur six animaux par ligature du faisceau de His ;

— chez cinq sujets, le seuil de fibrillation ventriculaire a été recherché avant et après diphénylhydantoïne. Les résultats correspondants à ces différents protocoles expérimentaux ont été les suivants :

- la diphénylhydantoïne, à 10 mg/kg, augmente la fréquence cardiaque de 27 systoles en moyenne, raccourcit le temps de conduction auriculoventriculaire, mais n'affecte pas la conduction intraventriculaire ;
- lorsque le cœur a été énérvé, la fréquence cardiaque est diminuée et la conduction auriculoventriculaire est ralentie. Une relative tachycardie est observée chez tous les chiens. Le raccourcissement du temps de conduction n'est pas dû à l'accélération cardiaque, car on le retrouve encore si on soumet le rythme à une fréquence donnée d'entraînement ;
- le seuil d'excitabilité de l'oreillette et du ventricule est augmenté, sans que la période réfractaire soit affectée.

Enfin, les auteurs confirment que la diphénylhydantoïne est capable de réduire la tachycardie ventriculaire produite par des doses toxiques de lanatosides.

SASYNIUK et DRESEL (1968) utilisent des cœurs isolés de chiens perfusés par un animal donneur.

Les potentiels étaient recueillis au moyen d'électrodes bipolaires placées sur l'oreillette, le faisceau de His et le ventricule. Le cœur était soumis à un rythme d'entraînement artificiel.

La diphénylhydantoïne ralentit la conduction dans le nœud de Tawara, à des doses de l'ordre de celles utilisées en clinique. De plus fortes concentrations n'affectent que peu la conduction intraauriculaire et ne modifient pas la conduction intraventriculaire.

La même expérimentation a été rapportée dans « Clinical Research » sous les noms de WALLACE et ROSATI en 1967.

En 1968, SCHERLAG, HELFANT et DAMATO reviennent sur le problème de l'influence de la diphénylhydantoïne (5 mg/kg) sur le chien normal et sur le sujet intoxiqué par un digitalique et comparent les propriétés de ce corps avec celles de la procainamide (30 mg/kg). Ils confirment que la diphénylhydantoïne est plus efficace pour traiter les tachycardies

ventriculaires induites par l'acétyl-strophantidine et restaure la conduction auriculo-ventriculaire à son niveau initial. Par contre, la procainamide, aux doses où elle réduit les troubles du rythme, augmente encore les retards de la conduction dus aux digitaliques.

HELFANT, LAU, COHEN et DAMATO (1967) vérifient sur l'homme sain ou malade, non traité ou digitalisé, les observations faites chez l'animal. Ils entraînent les oreillettes à des fréquences de 100-150 battements par minute, mesurant la conduction par le temps qui sépare le stimulus auriculaire du début de QRS. Cinq mg/kg de diphénylhydantoïne sont injectés à raison de 50 mg par minute. Chez quatre sujets, 500 µg d'ouabaine avaient été introduits auparavant. La diphénylhydantoïne provoque une diminution de l'intervalle PR de 54 ms si l'entraînement se fait à 100 systoles/minute, de 24 ms si la fréquence imposée est de 140 ; l'ouabaine diminue la conduction auriculo-ventriculaire que restaure la diphénylhydantoïne.

Certes, la majorité des cliniciens, ne remarquant pas de modifications de l'espace PR, admettent que la diphénylhydantoïne n'a pas d'effet sur la conduction auriculo-ventriculaire. Cependant, il faut souligner que les moyens d'analyse mis en œuvre par HELFANT et ses collaborateurs sont beaucoup plus sélectifs.

#### AUTRES EFFETS CARDIAQUES DE LA DIPHÉNYLHYDANTOÏNE.

Les effets cardiaques, autres qu'anti-arythmiques, notamment ceux exercés sur la force des contractions, ont été interprétés de façon un peu différente par les expérimentateurs dont les recherches se sont poursuivies chez l'animal et chez l'homme.

Les premiers, BAUDOIN et HAZARD en 1941, ont rapporté un temporaire effet inotrope négatif lors de l'injection intraveineuse chez le chien.

Pour HARRIS et KIKERNOK (1950), des doses de 12,5 mg/kg, injectées rapidement par voie veineuse, provoquent une brève mais significative hypotension chez le chien. Cependant, les mêmes quantités, administrées plus lentement, n'entraînent guère de modification. Vingt mg/kg, introduits sans précaution, sont capables d'entraîner des arrêts cardiaques et respiratoires, mais sont fort bien tolérés si l'injection est faite avec lenteur.

MIXTER et collaborateurs (1966) mesurent la force des contractions du ventricule gauche au moyen d'une jauge de contrainte et remarquent à la suite d'une injection intraveineuse de 2 mg/kg de diphénylhydantoïne, successivement, une brève et faible augmentation de la force de contraction (3 p. 100) suivie d'une dépression plus importante, 18 p. 100. Par ailleurs, les mêmes auteurs utilisent des chiens chez lesquels la circulation a été séparée en deux circuits entracorporaux : d'une part un circuit central et cardiopulmonaire incluant la circulation coronaire et, d'autre part, un circuit systémique. L'injection de 1 mg/kg de diphénylhydantoïne dans le premier circuit réalise une diminution de 25 p. 100 de la force des contractions myocardiques accompagnée d'une diminution de 21 p. 100 de la pression aortique et d'une réduction de 10 p. 100 de la fréquence cardiaque. Une dénervation cardiaque ne modifie pas les résultats. Une injection de 2 mg/kg dans la circulation systémique produit une chute de la pression artérielle (22 p. 100), un abaissement de la contraction myocardique (7 p. 100) et de la pression aortique. MIXTER et ses collaborateurs suggèrent que, dans ce dernier cas, les modifications cardiaques disparaissant après dénervation sont dues à des phénomènes réflexes à point de départ baro-sensibles. Toujours chez le chien, GUPTA et coll. (1966) observent une augmentation du débit coronaire, une diminution des résistances coronaires et de la fréquence cardiaque et un léger accroissement des résistances vasculaires périphériques. Les pressions auriculaires et ventriculaires gauches, à la fin de la diastole, ne sont pas modifiées. Sur ce dernier point, MIERZWIAK et coll. (1966) affirment le contraire. Ils remarquent une augmentation transitoire de la pression ventriculaire gauche à la fin de la diastole et une réduction des hauteurs de la pression systolique après 5 et 10 mg/kg. Pour eux, l'effet inotrope négatif est net dès ces doses. Une introduction rapide peut entraîner un pouls alternant et l'arrêt d'un pouvoir d'éjection effectif. Pour VASKO et coll. (1966), la diphénylhydantoïne (5 à 10 mg/kg I.V.) provoque une significative réduction du rapport  $dp/dt$  associée à une augmentation de pression dans l'oreillette gauche et à une diminution de 32 p. 100 de la hauteur des contractions du ventricule droit mesurée par jauge de contrainte. Selon ROWE et coll. (1967), 5 mg/kg, introduits dans l'artère pulmonaire, exercent chez le chien une transitoire et immédiate vasodilatation périphérique et pulmonaire avec augmentation du débit et du travail cardiaque. Secondairement, il y a diminution de ces différents paramètres avec augmentation des résistances périphériques. Le débit coronaire est diminué et la résistance vasculaire coronaire est augmentée. Toutefois, ces résultats ne sont pas statistiquement significatifs.

NAYLER, Mc INNES, SWANN, RACE, CARSON et LOWE (1968) comparent les effets de la diphénylhydantoïne et du propranolol sur les circulations périphériques, sur le travail du ventricule gauche et sur le muscle papillaire du chat. Ils remarquent notamment que le premier de ces deux anti-arythmiques, à 3,5 mg, n'a que peu d'effet, mais que, à 7,5 mg, il diminue le travail cardiaque et augmente la circulation coronaire. Le second réduit les deux paramètres. Sur le muscle papillaire, celui-ci a une influence dépressive nette, tandis que celle-là reste sans influence.

Chez l'homme, CONN et collaborateurs (1967) ne remarquent pas de modifications du débit cardiaque, des résistances périphériques de la pression pulmonaire ou de l'électrocardiogramme à des doses allant de 2,5 à 5,4 mg/kg injectées dans l'artère pulmonaire. Mais LIEBERSON et collaborateurs (1967) observent qu'une influence inotrope négative ne se traduit pas nécessairement par des modifications du débit cardiaque. Ils s'attachent, par conséquent, à préciser les effets de la diphénylhydantoïne sur les fonctions ventriculaires chez l'homme. Ils concluent que le produit a bien un effet inotrope négatif à la dose de 250 mg, mais que cela n'a qu'une importance limitée car ce phénomène très fugace n'entraîne pas de diminution du débit cardiaque et n'élève pas sensiblement la pression ventriculaire diastolique. Enfin, les auteurs n'observent pas d'effets hypotenseurs systémiques.

MIERZWIAK et collaborateurs (1968) concluent, d'une étude faite sur cinq patients, que la diphénylhydantoïne réalise un transitoire effet inotrope négatif et des troubles de la conduction à la dose de 250 mg. Ils signalent des nausées, des vomissements et de l'hypotension. Cependant, il est difficile de dire si ce dernier phénomène ne dépend pas de troubles digestifs.

On le voit, la tolérance de la diphénylhydantoïne par l'appareil cardio-vasculaire est interprétée de différentes façons. Toutefois, la majorité des auteurs tendent à admettre une influence dépressive myocardique.

---

## CHAPITRE III

### Partie expérimentale

La partie originale de notre travail relate les expériences poursuivies à l'Institut de Recherches Cardiologiques de Royat pendant l'été 1968. Les essais ont porté sur seize chiens divisés en deux lots. Dans le premier, comprenant onze sujets d'un poids allant de 12 à 21 kg avec une valeur moyenne de 16 kg, les animaux avaient conservé intacte leur innervation cardiaque extrinsèque. Dans le deuxième lot, constitué par cinq chiens de 15 à 17 kg d'un poids moyen de 16 kg le cœur a été dénervé dès le début de l'expérience. Pour ce faire, une sympathectomie thoracique haute a été pratiquée en utilisant les deuxième espaces intercostaux et de l'atropine, 200  $\mu\text{g/kg}$ , a été injectée. L'injection de vagolytique à la même dose a été répétée toutes les deux heures au cours de l'expérience. Mais, si l'on excepte la présence ou l'absence de l'innervation cardiaque, le protocole suivi a toujours été le même.

#### *Méthode d'étude.*

L'animal est endormi au moyen d'une solution de chloralose à 8 p. 1000 injectée à raison de 10 millilitres par kilogramme de poids corporel. Une nouvelle quantité de narcotique est introduite dans la veine saphène externe lorsque le chien présente des signes de réveil. Cet anesthésique général est celui qui touche le moins les fonctions végétatives. Cependant, il faut savoir qu'il déprime le tonus cardio-accélérateur, qu'il crée un certain degré de vasodilatation par influence directe sur le tonus vasculaire périphérique et, comme le précisent des observations faites à l'Institut de Recherches Cardiologiques de Royat et non publiées encore, qu'il ralentit légèrement la conduction auriculo-ventriculaire.

Après mise en place d'une canule trachéale et d'une prise de pression artérielle dans une des carotides primitives, le thorax est ouvert par résection de la cinquième côte à droite, l'animal étant aussitôt soumis à une respiration artificielle. Une jauge de contrainte est cousue sur le ventricule droit permettant ainsi d'objectiver la force et la fréquence des contractions. Un électrocardiogramme s'inscrit en D<sub>2</sub>. Deux petits

hameçons sont fichés dans la paroi de l'oreillette droite. Ils sont reliés par des fils conducteurs souples à un neurostimulateur Braun donnant une différence de potentiel de un volt. La fréquence des stimulations portées sur l'oreillette par un tel dispositif ainsi que les autres paramètres sont enregistrés sur un dynographe Beckman. Sur le tracé, il est donc possible de lire, simultanément, le temps en seconde, la fréquence des stimulations auriculaires, l'électrocardiogramme, la force des contractions ventriculaires et la pression artérielle.

L'expérience étant ainsi préparée, les oreillettes sont entraînées par paliers successifs à des fréquences de plus en plus élevées. A partir d'un certain seuil, les ventricules ne répondent plus coup pour coup aux sollicitations de l'étage supérieur. Apparaissent alors des périodes de Luciani-Wenckebach et un bloc auriculo-ventriculaire rythmé. Ce phénomène est net, non seulement sur l'électrocardiogramme, mais encore sur le ventriculogramme et de façon plus évidente encore sur le tracé de pression artérielle où l'on remarque de grandes oscillations à chacune des reprises du contrôle ventriculaire par l'oreillette. On relève la fréquence d'entraînement qui a précédé le lâchage ventriculaire et on la désigne sous le nom de « fréquence ventriculaire maximum ».

Plusieurs entraînements successifs sont réalisés afin de connaître une valeur témoin. Lorsque l'innervation extrinsèque est intacte et principalement l'innervation cardiomodératrice, cette valeur peut être relativement fluctuante mais, après intervention d'un vagolytique et surtout après dénervation totale, les chiffres recueillis ne diffèrent au maximum que de quelques unités lors d'entraînements successifs.

Il faut souligner, notion qui échappe souvent au chercheur, que les conditions expérimentales ainsi réalisées, quoique classiques et demeurant dans une tradition datant de Claude Bernard, placent l'animal dans une situation de réactivité artificielle. L'anesthésie, le choc opératoire modifient au moins la réactivité du système nerveux végétatif. De façon générale, lorsque l'on parcourt les résultats expérimentaux de pratiquement tous les auteurs, on remarque que les fréquences cardiaques des chiens narcosés se situent autour de 150 systoles par minute. Ce sont bien les chiffres qui ont été relevés au cours des essais rapportés ici. En fait, ils traduisent une atténuation considérable, voire parfois une disparition du tonus cardio-modérateur et une mise en jeu d'une innervation orthosympathique dont l'influence n'est pas évidente dans les conditions normales, au repos. Il suffit, pour se rendre compte de la validité de ces affirmations, de rappeler que la fréquence cardiaque du chien, lorsqu'elle est observée dans

les conditions idéales que constitue la télé-électrocardiographie, est de 60 à 70 systoles par minute en moyenne. Or, comme la fréquence sinusale autonome, c'est-à-dire celle d'un cœur totalement dénervé, est, chez le chien, de 170 systoles par minute, on voit l'ampleur du tonus cardiomodérateur dans l'espèce canine. Par ailleurs, un agent  $\beta$  bloquant adrénergique comme le Propranolol réduit la fréquence cardiaque d'une préparation physiologique alors qu'aucun effet n'est constaté sur le chien soumis à un examen télé-électrocardiographique. Cela montre bien que dans le premier cas, il y a une mise en jeu de l'innervation orthosympathique qui n'existe pas dans le second. Ces caractères un peu artificiels de l'expérimentation devraient être rapportés afin de mieux interpréter les résultats acquis.

Quelle signification donner à la « fréquence ventriculaire maximum », seul élément un peu original du protocole suivi ? Dans des conditions physiologiques, on explore ainsi indiscutablement la conduction auriculo-ventriculaire. Une série de recherches poursuivies sous la direction de P. ARNOULD, P. DUCHÊNE-MARULLAZ et G. SCHAFF ont précisé que, après élimination de l'innervation cardiomodératrice facteur d'irrégularité dans les résultats obtenus, la fréquence ventriculaire maximum est de l'ordre de 380 systoles par minute. Si on enlève l'innervation orthosympathique, les chiffres s'abaissent d'une centaine de systoles. Or, il est hors de doute que, dans la première condition et a fortiori la seconde, on est loin d'être gêné par la période réfractaire, soit de l'oreillette, soit du ventricule. Lors d'expériences non publiées, P. ARNOULD et P. DUCHÊNE-MARULLAZ ont recherché les fréquences de stimulation auxquelles les ventricules directement sollicités pouvaient répondre avant de fibriller. Il s'agit toujours de valeurs très élevées supérieures à 500 cycles par minute et pouvant, dans certains cas, atteindre 700 cycles par minute. Il est d'ailleurs difficile alors de distinguer la part qui revient à l'anémie du myocarde puisque le débit cardiaque et, par conséquent, la pression de perfusion des artères coronaires tombent à des niveaux incompatibles avec une nutrition normale.

Il apparaît donc bien exact que les périodes de Luciani, Wenckebach traduisent une impossibilité pour l'excitabilité d'être transmise d'un étage du cœur à l'autre. On s'accorde généralement à admettre que la région vulnérable est celle du nœud de Tawara.

Cependant, lorsque quittant le domaine de la physiologie, on aborde celui de la pharmacodynamie en injectant des substances antifibrillantes, peuvent alors intervenir des effets

directs sur l'excitabilité auriculaire. Il importera alors de prêter une attention particulière au comportement de l'oreillette. Tant que celle-ci reste mécaniquement sensible aux stimuli électriques, les carences ventriculaires ne peuvent que traduire une atteinte de la conduction. Une jauge de contrainte placée sur l'oreillette aurait permis des observations plus faciles, plus évidentes et plus systématiques.

Mais, l'on peut admettre que le problème d'une distinction entre un abaissement important de l'excitabilité auriculaire et un blocage de la conduction auriculo-ventriculaire n'existe pas tant que l'on constate des blocs rythmés. Il ne se pose qu'à partir du moment où les ventricules restent totalement indifférents aux excitations portées sur l'oreillette. Il importe alors de vérifier que l'étage auriculaire a, lui, bien répondu aux stimuli et qu'il ne s'agit pas d'une action directe de la substance étudiée sur l'excitabilité de l'oreillette.

La diphénylhydantoïne nous a été fournie par les laboratoires CARRION que nous tenons à remercier ici. Pour pouvoir être injecté par voie veineuse, le produit a été dissous en présence de soude, ce qui, malheureusement, a donné des solutions fortement basiques. Mais les injections ont été faites de façon suffisamment diluées et l'introduction dans la veine saphène externe a toujours été réalisée lentement. Le produit, dans toutes les expériences, a été injecté par 1 mg kg jusqu'à 6 mg kg puis par 2 mg kg jusqu'à 10, par 5 mg kg jusqu'à 40 mg kg. A partir de cette dernière dose, les injections ont été, chaque fois, de 10 mg kg.

### *Résultats expérimentaux.*

Nous envisagerons successivement les résultats acquis chez les chiens dont l'innervation cardiaque avait été respectée d'une part et, d'autre part, ceux recueillis chez les animaux dont le cœur avait été dénervé.

#### **I. — PRÉPARATIONS DANS LESQUELLES L'INNERVATION CARDIAQUE EXTRINSÈQUE A ÉTÉ RESPECTÉE.**

Après avoir indiqué les quantités toxiques, seront successivement envisagés les effets de la diphénylhydantoïne sur la fréquence cardiaque, l'amplitude des contractions ventriculaires, la fréquence ventriculaire maxima et la pression artérielle.

## 1. Toxicité.

La diphenylhydantoïne a été, au cours de la première série expérimentale, inégalement supportée. Les expériences ont été interrompues soit par la mort de l'animal, soit parce que les conditions hémodynamiques étaient devenues par trop défavorables. Le tableau I résume les doses totales et la cause de l'arrêt de l'expérimentation.

TABLEAU I

| N° de l'expérience | Dose totale injectée en mg/kg I.V. | Cause de l'arrêt de l'expérience |
|--------------------|------------------------------------|----------------------------------|
| 1                  | 70                                 | Hypotension                      |
| 2                  | 140                                | Hypotension                      |
| 3                  | 70                                 | Fibrillation ventriculaire       |
| 4                  | 100                                | Fibrillation ventriculaire       |
| 5                  | 100                                | Hypotension                      |
| 6                  | 100                                | Hypotension                      |
| 7                  | 100                                | Arrêt cardiaque                  |
| 8                  | 110                                | Hypotension                      |
| 9                  | 35                                 | Fibrillation ventriculaire       |
| 10                 | 110                                | Hypotension                      |
| 11                 | 75                                 | Hypotension                      |

Une fibrillation ventriculaire est apparue dans trois cas, soit au cours de l'entraînement ventriculaire, soit à la suite d'une perfusion d'adrénaline réalisée pour lutter contre une

tension artérielle trop abaissée. Un arrêt cardiaque a été constaté une fois aussitôt après l'introduction d'une dose de diphénylhydantoïne. Mais, le plus souvent, l'expérimentation a été arrêtée car la tension artérielle trop basse enlevait toute signification aux résultats.

## *2. Effets chronotropes.*

La fréquence cardiaque des onze chiens de cette première série s'est située en moyenne à  $151 \pm 32$  systoles par minute. Une telle valeur traduit l'influence des conditions expérimentales. On conçoit donc que les variations de ce paramètre, sous l'influence de la diphénylhydantoïne, ne doivent pas être séparées du contexte. Pour connaître avec exactitude les effets du produit sur le rythme cardiaque, il conviendra d'utiliser la technique déjà citée de télé-électrocardiographie sur le sujet non narcosé placé en « situation libre ».

Quelques indications peuvent, néanmoins, être retirées des essais ici relatés. Les fréquences cardiaques initiales sont comprises entre 105 et 220 systoles par minute. Les effets de la diphénylhydantoïne, de façon globale, sont contenus dans le tableau II.

On le remarque, à partir de 4 mg/kg on observe une légère cardio-accélération, la fréquence moyenne passant de 151 systoles en moyenne à 164. Il ne s'agit certes pas d'une différence significative mais cela peut s'expliquer par la dispersion des chiffres initiaux et surtout par la fréquence déjà élevée que présentaient certains animaux avant toute introduction de produit. En effet, considérons les cas où le rythme cardiaque ne s'était pas trop accéléré au cours de la préparation de l'expérience. Pour les chiens 1, 3, 4, 6, 11, les chiffres témoins étaient respectivement de 120, 124, 129, 118 et 105 systoles par minute. Après 5 mg/kg de diphénylhydantoïne, ceux relevés ont été de 140, 150, 160, 138 et 108. Autrement dit, par les seuls essais, on passe d'un chiffre moyen de 119 à 139 systoles par minute et on le voit, l'accélération cardiaque est alors constante et statistiquement significative.

Par la suite, malgré l'augmentation de la quantité de diphénylhydantoïne injectée, la fréquence cardiaque ne subit guère de modification jusqu'au moment où s'amorcent des phénomènes toxiques, c'est-à-dire à partir de 60 mg/kg.

On peut donc résumer ainsi les effets de la diphénylhydantoïne sur la fréquence cardiaque du chien narcosé, à

TABLEAU II

EFFETS DE LA DIPHENYLHYDANTOÏNE  
SUR LA FREQUENCE CARDIAQUE (SYSTOLES/MINUTE)  
DU CHIEN CHLORALOSE A THORAX OUVERT  
DOSE DE D.H.P. EN MG/KG I.V.

|         |              |
|---------|--------------|
| Témoins | 151 $\pm$ 31 |
| 1       | 152 $\pm$ 27 |
| 2       | 154 $\pm$ 24 |
| 3       | 155 $\pm$ 23 |
| 4       | 164 $\pm$ 22 |
| 5       | 162 $\pm$ 21 |
| 6       | 158 $\pm$ 18 |
| 8       | 148 $\pm$ 16 |
| 10      | 152 $\pm$ 16 |
| 15      | 150 $\pm$ 15 |
| 20      | 152 $\pm$ 19 |
| 25      | 150 $\pm$ 20 |
| 30      | 149 $\pm$ 18 |
| 35      | 148 $\pm$ 23 |
| 40      | 153 $\pm$ 18 |
| 50      | 148 $\pm$ 16 |
| 60      | 138 $\pm$ 17 |
| 70      | 127 $\pm$ 14 |
| 80      | 122 $\pm$ 16 |
| 90      | 109 $\pm$ 27 |

thorax ouvert : légère accélération du rythme à partir de 5 mg/kg puis installation d'un plateau relativement durable jusqu'à ce qu'apparaissent des signes de toxicité.

### 3. Effets inotropes.

L'influence de la diphenylhydantoïne sur la force des contractions myocardiques, autrement dit sur la fonction inotrope, a été reconnue par les modifications apportées à la hauteur du mécanogramme que permettait d'enregistrer la

jauge de contrainte. Le tableau III contient les résultats. Comme on peut le constater, les valeurs demeurent relativement stables jusqu'au moment où, là encore, se manifestent des phénomènes toxiques. Cependant, la plupart des chiens ont pu supporter de fortes quantités de produit sans que le myocarde ne présente d'atteinte certaine de leur force contractile.

TABLEAU III

INFLUENCE DE LA DIPHENYLHYDANTOÏNE SUR LA FORCE DES CONTRACTIONS MYOCARDIQUES (en mm)  
DOSE DE D.P.H. EN MG/KG I.V.

|         |        |
|---------|--------|
| Témoins | 18 ± 4 |
| 1       | 16 ± 4 |
| 2       | 17 ± 4 |
| 3       | 17 ± 4 |
| 4       | 18 ± 4 |
| 5       | 18 ± 5 |
| 6       | 20 ± 4 |
| 8       | 18 ± 3 |
| 10      | 17 ± 4 |
| 15      | 16 ± 4 |
| 20      | 17 ± 5 |
| 25      | 16 ± 4 |
| 30      | 17 ± 5 |
| 35      | 17 ± 5 |
| 40      | 16 ± 5 |
| 50      | 15 ± 5 |
| 60      | 13 ± 5 |
| 70      | 11 ± 4 |
| 80      | 13 ± 4 |
| 90      | 10 ± 3 |

#### 4. Effets sur la fréquence ventriculaire maxima.

L'influence exercée par la diphénylhydantoïne sur la fréquence ventriculaire maxima est résumée dans le tableau IV.

TABLEAU IV

INFLUENCE DE LA DIPHENYLHYDANTOÏNE  
SUR LA « FREQUENCE VENTRICULAIRE MAXIMA »  
(systoles par minute)

DOSE DE D.P.H. EN MG/KG I.V.

|         |          |
|---------|----------|
| Témoins | 303 ± 45 |
| 1       | 305 ± 45 |
| 2       | 306 ± 45 |
| 3       | 309 ± 46 |
| 4       | 315 ± 47 |
| 5       | 318 ± 46 |
| 6       | 324 ± 40 |
| 8       | 316 ± 40 |
| 10      | 312 ± 43 |
| 15      | 304 ± 44 |
| 20      | 294 ± 47 |
| 25      | 296 ± 48 |
| 30      | 297 ± 53 |
| 35      | 293 ± 56 |
| 40      | 301 ± 52 |
| 50      | 282 ± 47 |
| 60      | 262 ± 48 |
| 70      | 243 ± 41 |
| 80      | 240 ± 32 |
| 90      | 235 ± 35 |

La courbe que l'on peut construire à partir de ces résultats présente une double pente. D'abord ascendante, autrement dit les possibilités que possèdent les ventricules à suivre les stimuli auriculaires sont exaltées ; elle redescend par la suite. L'acmé de ce phénomène correspond à la dose de 6 mg/kg de diphénylhydantoïne, quantité presque identique à celle où l'accélération cardiaque était la plus nette. La facilitation des réponses ventriculaires s'est manifestée dans neuf cas sur onze et c'est parce qu'elle n'est pas toujours apparue pour les mêmes quantités de produits que les moyennes des écarts ne sont pas plus importantes. Les chiens 5 et 10 n'ont pas présenté d'augmentation des performances ventriculaires.

Mais les chiffres témoins étaient particulièrement élevés puisque, respectivement, de 387 et 334 systoles par minute. Le tonus cardiomodérateur, chez les sujets, avait certainement complètement disparu lors de la préparation comme d'ailleurs en font foi les valeurs des fréquences cardiaques de 183 et 201 systoles par minute.

A partir de 8 mg/kg de diphénylhydantoïne, les fréquences ventriculaires maxima diminuent de nouveau de façon progressive sans toutefois être profondément perturbées puisque, à 50 mg/kg, il n'existe pas encore de différence significative entre la valeur témoin de  $303 \pm 45$  et celle de  $282 \pm 47$ . Pour les sept animaux qui ont supporté la dose de 90 mg/kg, la moyenne des possibilités ventriculaires était encore de  $235 \pm 35$  pour cette forte quantité.

TABLEAU V

INFLUENCE DE LA DIPHENYLHYDANTOÏNE  
SUR LA DISTANCE PR DE L'ELECTROCARDIOGRAMME  
(en centièmes de secondes)

DOSE DE D.P.H. EN MG/KG I.V.

| Témoins |                |
|---------|----------------|
|         | $10,8 \pm 1$   |
| 1       | $10,6 \pm 1,5$ |
| 2       | $10 \pm 1,2$   |
| 3       | $10,2 \pm 1,1$ |
| 4       | $9,8 \pm 1$    |
| 5       | $9,8 \pm 0,9$  |
| 6       | $9,6 \pm 0,9$  |
| 8       | $9,9 \pm 1$    |
| 10      | $9,9 \pm 0,6$  |
| 15      | $9,8 \pm 0,6$  |
| 20      | $9,9 \pm 1$    |
| 25      | $9,8 \pm 1$    |
| 30      | $9,7 \pm 1$    |
| 35      | $9,9 \pm 1$    |
| 40      | $9,7 \pm 1$    |
| 50      | $9,7 \pm 1,2$  |
| 60      | $10,5 \pm 1,6$ |
| 70      | $10,4 \pm 1,5$ |
| 80      | $10 \pm 1,6$   |
| 90      | $9,7 \pm 0,5$  |

### 5. *Effets sur la distance PR de l'électrocardiogramme.*

La mesure de la distance PR de l'électrocardiogramme est un critère très souvent utilisé pour connaître l'action de substances pharmacodynamiques sur la conduction auriculo-ventriculaire. Le Dynographe Beckman employé au cours de ce travail, par la gamme de vitesse de déroulement du papier qu'il offre, facilite cette mesure. Aussitôt avant chaque entraînement auriculaire, un tracé à vitesse rapide était enregistré pour permettre une meilleure appréciation de la distance qui séparait le début de l'activation auriculaire du début de l'activation ventriculaire. La moyenne des valeurs obtenues se trouve dans le tableau V.

Sous l'influence de la diphénylhydantoïne, on assiste à un raccourcissement progressif mais toujours modeste du PR. Sa distance devient minimum pour la dose de 6 mg/kg, ce qui correspond bien au moment où la fréquence ventriculaire maxima est la plus élevée. Par la suite, on ne relève pas de perturbation sensible de la conduction auriculo-ventriculaire même aux doses subtoxiques. On trouve là, confirmation du fait que la diphénylhydantoïne ne possède pas d'influence dépressive marquée sur la conduction auriculo-ventriculaire.

### 6. *Influence sur la pression artérielle.*

Le tableau VI résume l'influence des doses successives de diphénylhydantoïne sur la pression artérielle. Celle-ci demeure relativement stable jusqu'à la dose de 40 mg/kg malgré un fléchissement progressif. Mais, à partir de cette dose, dans la plupart des cas, les chiffres sont très bas et assurément incompatibles avec une perfusion satisfaisante des différents organes. C'est d'ailleurs, comme cela a déjà été dit, l'origine du collapsus fatal observé dans bien des cas. Mais, bien entendu, là encore, il faut tenir compte des conditions expérimentales. La résistance des préparations maintenues sous narcose tout un après-midi est certainement moins grande que celle qui aurait affecté des animaux non narcosés.

## II. — PRÉPARATIONS DANS LESQUELLES L'INNERVATION CARDIAQUE EXTRINSÈQUE A ÉTÉ ELIMINÉE.

Les effets de la diphénylhydantoïne sur les mêmes paramètres que ceux envisagés lors de la conservation de l'innervation cardiaque extrinsèque seront abordés.

TABLEAU VI

INFLUENCE DE LA DIPHENYLHYDANTOINE  
SUR LA PRESSION ARTERIELLE (EN mHg)  
DU CHIEN CHLORALOSE, A THORAX OUVERT  
SOUMIS A UNE VENTILATION ARTIFICIELLE  
DOSE DE D.P.H. EN MG/KG I.V.

| Témoins |              |
|---------|--------------|
|         | 10,1 $\pm$ 2 |
| 1       | 9,4 $\pm$ 2  |
| 2       | 9,1 $\pm$ 2  |
| 3       | 8,9 $\pm$ 2  |
| 4       | 9,5 $\pm$ 2  |
| 5       | 9,3 $\pm$ 2  |
| 6       | 9,8 $\pm$ 3  |
| 8       | 8,6 $\pm$ 2  |
| 10      | 8,6 $\pm$ 2  |
| 15      | 7,9 $\pm$ 2  |
| 20      | 7,6 $\pm$ 2  |
| 25      | 7,5 $\pm$ 2  |
| 30      | 7,6 $\pm$ 2  |
| 35      | 7,9 $\pm$ 2  |
| 40      | 8,6 $\pm$ 3  |
| 50      | 6,9 $\pm$ 3  |
| 60      | 5,6 $\pm$ 2  |
| 70      | 4,4 $\pm$ 2  |
| 80      | 5,3 $\pm$ 2  |
| 90      | 4,8 $\pm$ 2  |

### 1. Toxicité.

Sur les cinq animaux de cette nouvelle série expérimentale, quatre fois les essais ont été interrompus après 50 mg/kg de l'anti-arythmique. A partir de cette dose, en effet, de façon progressive, la pression artérielle s'est mise à décroître, l'expérience perdant toute signification dans trois cas. Dans le quatrième, une fibrillation ventriculaire est apparue. Le dernier chien a supporté la dose de 105 mg/kg et, là encore, c'est l'hypotension qui a entraîné la mort de l'animal.

## 2. Effets chronotropes.

Les fréquences cardiaques témoins des chiens dont le cœur avait été, au préalable, dénervé sont en moyenne légèrement inférieures à celles de la précédente série :  $138 \pm 19$  contre  $151 \pm 36$  systoles par minute. On souligne, là encore, combien les conditions de la pharmacodynamie classique sont susceptibles de perturber les régulations végétatives. Car, en fait, chez le chien non narcosé, le rythme normal est toujours plus lent que celui enregistré après dénervation cardiaque. Les expériences de télé-électrocardiographie ont permis de préciser que la fréquence cardiaque du chien éveillé au repos, était située en moyenne entre 60 et 70 systoles par minute. La fréquence sinusale autonome est, elle, comprise entre 160 et 170 systoles par minute.

TABLEAU VII

INFLUENCE DE LA DIPHENYLHYDANTOINE  
SUR LA FREQUENCE CARDIAQUE (SYSTOLES/MINUTE)  
APRES DENERVATION CHEZ LE CHIEN CHLORALOSE,  
A THORAX OUVERT  
DOSE DE D.P.H. EN MG/KG I.V.

| Témoins |              |
|---------|--------------|
|         | $138 \pm 19$ |
| 1       | $139 \pm 21$ |
| 2       | $138 \pm 20$ |
| 3       | $138 \pm 20$ |
| 4       | $137 \pm 21$ |
| 5       | $143 \pm 25$ |
| 6       | $140 \pm 26$ |
| 8       | $149 \pm 33$ |
| 10      | $141 \pm 27$ |
| 15      | $136 \pm 19$ |
| 20      | $139 \pm 21$ |
| 25      | $140 \pm 20$ |
| 30      | $142 \pm 20$ |
| 35      | $146 \pm 16$ |
| 40      | $138 \pm 20$ |
| 50      | $110 \pm 22$ |

Dans les expériences dont nous relatons les résultats, le choc opératoire, tout à la fois, diminue le tonus cardiomodérateur et réalise une certaine mise en jeu du système adrénergique. Peut-être existe-t-il, en outre, une légère dépression de l'automatisme sinusal ? Quoi qu'il en soit, les effets de la diphénylhydantoïne sur la fréquence cardiaque, dans ces nouvelles conditions, sont résumés dans le tableau VII.

On le remarque, il n'existe aucune variation significative de la fréquence cardiaque jusqu'à la dose de 50 mg/kg où commencent à se manifester certains signes de toxicité. Le léger grain constaté à 8 mg/kg est un phénomène isolé et ne paraît pas devoir être retenu.

### 3. Effets inotropes.

Sur le myocarde dénervé, la diphénylhydantoïne, comme le précise le tableau VIII, exerce une légère et régulière action dépressive. A la dose de 50 mg/kg, apparaît, là aussi, une cassure peu importante venant confirmer une atteinte de la force contractile qu'explique un début de surdosage.

TABLEAU VIII

#### INFLUENCE DE LA DIPHENYLHYDANTOÏNE SUR LA FORCE DES CONTRACTIONS MYOCARDIQUES (EN mm) DU CŒUR DENERVE DOSE DE D.P.H. EN MG/KG I.V.

| Témoins |        |
|---------|--------|
|         | 17 ± 4 |
| 1       | 15 ± 3 |
| 2       | 15 ± 2 |
| 3       | 15 ± 3 |
| 4       | 15 ± 2 |
| 5       | 14 ± 3 |
| 6       | 13 ± 4 |
| 8       | 12 ± 3 |
| 10      | 11 ± 5 |
| 15      | 10 ± 3 |
| 20      | 10 ± 2 |
| 25      | 10 ± 4 |
| 30      | 9 ± 3  |
| 35      | 10 ± 2 |
| 40      | 6 ± 3  |
| 50      | 6 ± 2  |

#### 4. Effets sur la fréquence ventriculaire maxima.

Sur la fréquence ventriculaire maxima, l'anti-arythmique, ainsi qu'on peut le voir dans le tableau IX, ne possède qu'une influence modeste. Les valeurs obtenues sont stables. Tout au plus, doit-on noter une courbe légèrement décroissante. Mais, même à la dose de 40 mg/kg, la perméabilité des voies de conduction reste bonne.

TABLEAU IX

INFLUENCE DE LA DIPHENYLHYDANTOÏNE  
SUR LA FREQUENCE VENTRICULAIRE MAXIMA  
DU CŒUR ENERVE  
DOSE DE D.P.H. EN MG/KG I.V.

|         |              |
|---------|--------------|
| Témoins | 271 $\pm$ 22 |
| 1       | 269 $\pm$ 22 |
| 2       | 268 $\pm$ 23 |
| 3       | 268 $\pm$ 23 |
| 4       | 268 $\pm$ 24 |
| 5       | 268 $\pm$ 24 |
| 6       | 267 $\pm$ 25 |
| 8       | 265 $\pm$ 27 |
| 10      | 263 $\pm$ 29 |
| 15      | 255 $\pm$ 31 |
| 20      | 251 $\pm$ 33 |
| 25      | 251 $\pm$ 36 |
| 30      | 248 $\pm$ 34 |
| 35      | 249 $\pm$ 34 |
| 40      | 248 $\pm$ 30 |
| 50      | 196 $\pm$ 36 |

#### 5. Effets sur la distance PR de l'électrocardiogramme.

La mesure du PR donne la même impression de la bonne tolérance de la diphenylhydantoïne sur la conduction auriculo-ventriculaire. Sa distance reste relativement stable tout au

long des essais comme on peut s'en rendre compte à la lecture du tableau X.

TABLEAU X

INFLUENCE DE LA DIPHENYLHYDANTOÏNE  
SUR LA DISTANCE PR DE L'ELECTROCARDIOGRAMME  
DU CŒUR ENERVE (en centièmes de seconde)  
DOSE DE D.P.H. EN MG KG I.V.

|         |            |
|---------|------------|
| Témoins | 10.5 ± 1.8 |
| 1       | 10.6 ± 1.7 |
| 2       | 10.4 ± 1.5 |
| 3       | 10.2 ± 1.8 |
| 4       | 10.6 ± 1.7 |
| 5       | 10.4 ± 1.5 |
| 6       | 10.4 ± 1.5 |
| 8       | 9.9 ± 1.1  |
| 10      | 9.9 ± 1    |
| 15      | 9.8 ± 1.4  |
| 20      | 9.8 ± 1.4  |
| 25      | 9.7 ± 1.2  |
| 30      | 10.2 ± 2   |
| 35      | 10.1 ± 2.5 |
| 40      | 10.2 ± 2   |
| 50      | 11.5 ± 3   |

6. *Effets sur la pression artérielle.*

Dans cette deuxième série expérimentale, la pression artérielle de départ a été, en moyenne, beaucoup plus satisfaisante que dans la première série, celle des chiens à innervation cardiaque respectée. Il s'agit, assurément, là, d'un hasard. On le remarque dans le tableau XI, la diphenylhydantoïne est bien supportée. Un fléchissement tensionnel n'apparaît qu'à 50 mg kg, dose à laquelle les différents paramètres accusent un début d'intolérance de l'organisme.

TABLEAU XI

INFLUENCE DE LA DIPHENYLHYDANTOINE  
SUR LA PRESSION ARTERIELLE (EN MMHG)  
DU CHIEN A CŒUR ENERVE  
DOSE DE D.P.H. EN MG/KG I.V.

| Témoins |                |
|---------|----------------|
|         | 13,8 $\pm$ 1,8 |
| 1       | 14 $\pm$ 1,2   |
| 2       | 13,8 $\pm$ 1,7 |
| 3       | 14 $\pm$ 1     |
| 4       | 14,5 $\pm$ 1   |
| 5       | 14,4 $\pm$ 1   |
| 6       | 14,8 $\pm$ 1,2 |
| 8       | 14,2 $\pm$ 1,3 |
| 10      | 14,5 $\pm$ 1,4 |
| 15      | 13,8 $\pm$ 1,6 |
| 20      | 13,7 $\pm$ 1   |
| 25      | 13,7 $\pm$ 1,2 |
| 30      | 13,2 $\pm$ 1,4 |
| 35      | 13,8 $\pm$ 1   |
| 40      | 11,7 $\pm$ 1,7 |
| 50      | 8 $\pm$ 2      |



# Discussion sur les effets cardiovasculaires de la Diphenylhydantoïne

### *Comparaison avec la Quinidine*

Il est indispensable, à la fin de cet exposé, de confronter les résultats obtenus au cours de l'expérimentation qui vient d'être rapidement analysée, à ceux publiés par d'autres auteurs. On envisagera successivement l'influence de la diphénylhydantoïne sur la fréquence cardiaque, sur la force des contractions ventriculaires, sur la conduction auriculo-ventriculaire et sur la pression artérielle.

#### I. — INFLUENCE DE LA DIPHÉNYLHYDANTOÏNE SUR LA FRÉQUENCE CARDIAQUE.

Un effet tachycardisant de la diphénylhydantoïne a été signalé par MIXTER et coll. (1966), CHILDRESS et coll. (1966), ROSATI et WALLACE (1967). Au contraire, BAUDOUIN et HAZARD (1941), HARRIS et KOKERNOT (1950), HOFFMANN et coll. (1959), GUPTA et coll. (1967), parlent d'une influence bradycardisante. Comme cela a été rappelé lors de la discussion du protocole expérimental suivie à Royat, le sujet narcosé se prête mal à une étude de l'influence d'une médication sur la fréquence cardiaque. C'est là une question qui, répétons-le, mériterait d'être envisagée au moyen de la télé-électrocardiographie, seule méthode permettant de résoudre ce problème en expérimentation animale. Toutefois, on aurait tendance, au vu des chiffres différents obtenus, suivant que le cœur avait conservé intacte ou non son innervation, à admettre une légère influence vagolytique de la diphénylhydantoïne, ce qui s'accompagnerait bien d'un certain degré d'accélération cardiaque. Une telle façon de voir est bien en accord d'ailleurs avec la diminution en acétylcholine du cœur du rat après administration aiguë ou chronique (BOSE, 1958).

SCHERF (1943) chez le chien, HOFFMAN et coll. (1959) chez le chat, ont remarqué, lors d'administration de fortes doses, la possibilité d'arrêt cardiaque. C'est un phénomène que nous avons, nous aussi, rencontré. Il s'agit là plus d'un effet toxique que pharmacodynamique. Cependant, l'impression générale qui se dégage de la lecture des observations cliniques est que la diphénylhydantoïne, aux doses thérapeutiques, ne perturbe guère la fréquence cardiaque. L'influence de doses plus importantes demande à être précisée avec des techniques plus fines.

## II. — INFLUENCE DE LA DIPHÉNYLHYDANTOÏNE SUR LA FORCE DES CONTRACTIONS VENTRICULAIRES.

Beaucoup d'auteurs admettent que la diphénylhydantoïne provoque une dépression myocardique. Sont de cet avis BAUDOUIN et HAZARD (1941), MIXTER et coll. (1966), MIERZWICK et coll. (1966), VASKO et coll. (1966), LIEBERSON et coll. (1967). Par contre, pour d'autres chercheurs, cet anti-arythmique n'a pas d'influence néfaste sur la force des contractions myocardiques. Parmi ceux-là, HARRIS et KOKERNOK (1950), à condition d'injection lente, GUPTA et coll. (1966), CONN et coll. (1967), NAYLER et coll. (1968). Ces derniers utilisent la méthode particulièrement discriminative du muscle papillaire isolé.

D'ailleurs, remarquons-le, l'insuffisance cardiaque, attribuable à l'administration de diphénylhydantoïne, apparaît comme rare. Pourtant, bien des sujets traités étaient loin d'avoir un myocarde en bon état. Deux observations semblent devoir être retenues : celle de WILLIAMS en 1939, dans laquelle le sujet vit disparaître dyspnée, œdème et dilatation cardiaque lors de la réduction de la dose : celle de CARLEN (1959) chez un homme de 49 ans traité pendant un mois pour épilepsie avec une dose quotidienne de 0,3 gramme. On peut toutefois s'interroger sur le rapport de cause à effet. On avouera que deux seuls cas sur le grand nombre de sujets traités n'emportent pas la conviction.

Comment alors expliquer les divergences d'opinion entre les expérimentateurs ? Il est hors de doute que bien des chercheurs n'emploient pas sur l'animal les précautions dont usera le clinicien, c'est-à-dire l'injection lente. Si le produit est introduit trop rapidement, à des concentrations trop fortes, il est possible que l'on puisse, pendant une courte période, remarquer une certaine dépression myocardique. Nous l'avons parfois observé également, mais ce phénomène est toujours

transitoire et n'apparaît pas si le produit est poussé avec précaution. Ce n'est pas dans ces conditions que l'on peut affirmer un véritable effet inotrope négatif. Il nous semble qu'une véritable influence dépressive est celle qui se manifeste même lors d'un usage attentif par voie veineuse, ou mieux, lors d'une administration orale. C'est le cas, par exemple, pour le propranolol qui diminue de façon durable, quelle que soit la vitesse d'injection ou la voie d'administration, de près de 40 p. 100 les performances ventriculaires.

Nos conclusions rejoignent donc bien celles de la majorité des utilisateurs. La diphénylhydantoïne n'a pas de véritable effet dépresseur myocardique.

### III. — INFLUENCE SUR LA CONDUCTION AURICULO-VENTRICULAIRE.

La diphénylhydantoïne ne nous a pas paru affecter non plus de façon très sensible la conduction auriculo-ventriculaire, que cette fonction soit envisagée par la valeur de la fréquence ventriculaire maxima ou par la mesure de l'espace P.R. Certes, chez l'animal dont l'innervation extrinsèque a été respectée, c'est une facilitation que l'on observe. Mais ce phénomène, que l'on ne retrouve pas lorsque le cœur a été énérvé, doit être attribué à l'action vagolytique déjà citée à plusieurs reprises. Il s'agit, par conséquent, d'une action indirecte. Une telle façon de voir est en accord avec l'opinion d'HELFANT et coll. (1967). Toutefois, les conclusions de BIGGER et coll. sont un peu différentes. Ces auteurs estiment, rappelons-le, que la diphénylhydantoïne réduit de 10 à 15 p. 100 la conduction auriculo-ventriculaire et que l'innervation extrinsèque n'intervient pas puisque les résultats ne sont pas différents, que les cœurs soient innervés ou dénervés.

Nos résultats sont partiellement en accord avec ceux de ROSATI et coll. (1967). Ces derniers estiment que 10 mg/kg de diphénylhydantoïne raccourcissent, chez le sujet entier, le temps de conduction auriculo-ventriculaire. Ils admettent bien, pour expliquer ce fait, une influence vagolytique du produit. Par contre, dans les cas de dénervation cardiaque, ils observent un ralentissement de la conduction auriculo-ventriculaire, comme d'ailleurs une relative tachycardie. Nous n'avons, quant à nous, relevé aucun de ces deux phénomènes. Notre opinion est conforme à celle de la majorité des cliniciens qui ne signalent pas de modification de l'espace P.R. lors de l'usage thérapeutique de la diphénylhydantoïne.

#### IV — INFLUENCE DE LA DIPHÉNYLHYDANTOÏNE SUR LA PRESSION ARTÉRIELLE.

Beaucoup d'auteurs ont signalé l'action hypotensive de la diphénylhydantoïne en expérimentation animale (HAURY et coll., 1940 ; BAUDOIN et HAZARD, 1941 ; HARRIS et KOKER-NOT, 1950 ; MIXTER et coll., 1966 ; RAND et coll., 1966 ; VASKO et coll., 1966 ; GUPTA et coll., 1967).

De même, on a pu parler d'hypotension en thérapeutique humaine (CONN, 1965 ; ROSEN et coll., 1966 ; KARLINER, 1967). Ce n'est cependant pas l'impression que nous avons retirée de notre expérimentation, tout au moins tant que nous sommes restés aux doses thérapeutiques. Certes, si là encore l'injection est faite trop rapidement, une dépression tensionnelle transitoire peut être notée. Mais il suffit de se rapporter aux tableaux VI et XI du précédent chapitre pour remarquer une individuelle stabilité tensionnelle pour des quantités déjà importantes. Certes, beaucoup de sujets sont, au cours de notre travail, morts en collapsus vasculaire. Il s'agit bien de phénomènes toxiques. Certes, on peut admettre que les effets hypotenseurs de la diphénylhydantoïne pouvaient, dans nos conditions expérimentales, être longtemps masqués par des réactions correctrices et que les préparations que nous utilisons n'étaient pas appropriées pour analyser finement un effet vasculaire sélectif. Il faut souligner que les chercheurs qui se sont préoccupés de cette question ont conclu à une action dilatatrice vasculaire périphérique de la diphénylhydantoïne (MIXTER et coll., 1966 ; GUPTA et coll., 1967). Mais encore une fois ce phénomène n'est pas très marqué sur le sujet entier. Il importe peut-être de le connaître néanmoins pour éventuellement mieux surveiller certains patients pouvant présenter une instabilité tensionnelle.

#### V. — DE QUELQUES POINTS DE COMPARAISON ENTRE LES PROPRIÉTÉS PHARMACODYNAMIQUES DE LA DIPHÉNYLHYDANTOÏNE ET DE LA QUINIDINE.

La technique expérimentale mise en œuvre dans ce travail avait, en 1967, été utilisée dans des conditions très comparables pour répondre à certaines questions touchant l'hydroquinidine. On en trouvera l'exposé détaillé dans la thèse de J.-P. LERCH. Il est particulièrement intéressant, puisqu'il s'agit de la même technique, employée par la même équipe de chercheurs, de comparer les résultats obtenus.

Rappelons, au préalable, que la toxicité aiguë des deux substances est à peu près la même, que les deux posséderaient un certain effet vagolytique. Cependant, l'action dépressive myocardique de l'hydroquinidine est plus marquée que celle de la diphénylhydantoïne. L'influence de cet anti-arythmique-là sur la fréquence ventriculaire maxima devient significative à partir de la dose de 15 mg/kg, alors que pour celui-ci elle n'apparaît qu'à dose toxique. Enfin, une hypotension nette se manifeste avec l'hydroquinidine à 25 mg/kg, dose encore bien supportée par la diphénylhydantoïne.

Autrement dit, la diphénylhydantoïne affecte beaucoup moins les différentes fonctions cardiovasculaires que ne le fait l'hydroquinidine. Et cependant, leur mécanisme intime d'action serait bien comparable. L'une et l'autre substances diminuent la teneur intracellulaire en sodium. Il semble qu'en outre l'alcaloïde du quinquina réduit la sortie du potassium et inhibe partiellement l'entrée du calcium.

On peut donc conclure que si l'efficacité clinique des deux anti-arythmiques s'avérait égale, la diphénylhydantoïne offrirait l'avantage d'une meilleure tolérance. Une expérimentation clinique plus complète permettra de dire s'il en est ainsi.

---



## Conclusions

A la suite de travaux expérimentaux remontant déjà à 1950, la diphénylhydantoïne a été utilisée en thérapeutique dans les troubles du rythme. Cependant, cet emploi ne se généralise que lentement puisqu'il faut attendre 1967 pour qu'une revue puisse faire état du premier millier de cas traités.

Dans le domaine cardiovasculaire, les recherches expérimentales concernant la diphénylhydantoïne restent relativement peu nombreuses.

Au cours de ce travail, on a examiné, sur le chien dont l'innervation cardiaque a été respectée, comme sur le chien à cœur dénervé, l'influence de doses cumulatives de ce produit sur :

- la fréquence cardiaque,
- la force des contractions ventriculaires,
- la fréquence ventriculaire maxima,
- l'espace P.R.,
- la pression artérielle.

Les conclusions que l'on a pu tirer des résultats acquis sont les suivantes :

— La diphénylhydantoïne possède vraisemblablement une influence vagolytique qui demanderait à être précisée au moyen de la technique de télé-électrocardiographie. Cette influence expliquerait la légère accélération cardiaque, l'élévation de la fréquence ventriculaire maxima, le raccourcissement du P.R. observé chez l'animal à cœur innervé.

— Aux doses thérapeutiques, jusqu'aux doses prétoxiques, la diphénylhydantoïne n'affecte guère ni les différentes fonctions myocardiques, ni la pression artérielle.

— La tolérance de la diphénylhydantoïne et, par conséquent, la prédiction des effets secondaires, paraissent bien meilleures que celles de la quinidine. A efficacité égale, cet anti-arythmique-là serait donc nettement préférable à celui-ci.

*Le Président de la thèse :*

P. DUCHÊNE-MARULLAZ.

Le 9 janvier 1969.

VU :

Le 10 janvier 1969.

*Le Doyen :*

G. MEYNIEL.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

N° M 6/69

Le 12 février 1969.

*Le Doyen :*

G. MEYNIEL.



# Bibliographie

- BARANY (E.H.) et STEIN-JENSEN. — The mode of action of anticonvulsant drugs on electrically induced convulsions in the rabbit. *Arch. int. Pharmacodyn. Ther.*, 1946, (73), 1.
- BASHOUR (F.A.), JONES (R.E.) et EDMONSON (R.). — Ventricular tachycardia in acute myocardial infarction. Preliminary report on the prophylactic use of Dilantin. *Clin. Res.*, 1966, (13), 399.
- BAUDOIN (A.) et HAZARD (R.). — Action cardiovasculaire dépressive exercée par la diphenylhydantoïne et son dérivé sodique par injection intraveineuse. *Bull. Acad. Nat. Méd. (Paris)*, 1941, (39), 125.
- BERNSTEIN (H.), GOLD (H.), LANG (T.W.), PAPPELBAUM (S.), BAZIKA (V.) et CORDAY (E.). — Sodium diphenylhydantoin in the treatment of recurrent cardiac arrhythmias. *J.A.M.A.*, 1965, (191), 695.
- BIGGER (J.T.), BASSETT (A.L.) et HOFFMAN (B.F.). — Effects of diphenylhydantoin on canine Purkinje fibers, (abstract). *Fed. Proc.*, 1967, (26), 2934.
- BIGGER (J.T.), HARRIS (P.D.) et WEINBERG (D.). — Effects of diphenylhydantoin on cardiac excitability, (abstract). *Circulation*, 1966, (suppl. 3), (56), 34.
- BIGGER (J.T.), HARRIS (P.D.) et WEINBERG (D.I.). — Effects of diphenylhydantoin on cardiac conduction and repolarisation, (abstract). *Amer. J. Cardiol.*, 1967, (19), 119.
- BIGGER (J.T.), SCHMIDT (D.H.) et KUTT (H.). — The relationship between the antiarrhythmic effect and the plasma level of diphenylhydantoin sodium (Dilantin), (abstract). *Bull. N. Y. Acad. Med.* 1966, (42), 1039.
- BIGGER (J.T.), STEINER (C.) et BURRIS (J.O.). — The effects of diphenylhydantoin on atrioventricular conduction in man, (abstract). *Clin. Res.*, 1967, (15), 196.
- BOSE (B.C.), GUPTA (S.S.) et SHARMA (S.). — Effect of anticonvulsant drugs on the acetylcholine content in rat tissue. *Arch. int. Pharmacodyn.*, 1958, (117), 248.
- BOSE (B.C.), SAIFI (A.Q.) et SHARMA (S.K.). — Studies on anticonvulsant and antifibrillatory drugs. *Arch. int. Pharmacodyn.*, 1963, (146), 106.
- BOYD (D.L.) et WILLIAMS (J.F.). — The effect of diphenylhydantoin on the inotropic action of ouabain. *Clin. Res.*, 1967, (15), 405.
- BRAY (P.F.). — Diphenylhydantoin (Dilantin) after 20 years. *Pediatrics*, 1959, (23), 151.
- CARLEN (S.A.). — Congestive heart failure caused by sensitivity to diphenylhydantoin (Dilantin sodium). *Canad. Med. Ass. J.*, 1959, (80), 725.
- CHILDRESS (R.H.), HIGGS (L.M.), BOYD (D.L.) et WILLIAMS (J.F.). — Effect of diphenylhydantoin on left ventricular function in patients with heart disease, (abstract). *Circulation*, 1966, (34), (suppl. 3), 73.

- CLOSE (W.J.) et SPIELMAN (M.A.). — Anticonvulsant drugs in medicinal chemistry. Vol. V (Hartung W.H. Editor). *John Wiley et Sons, Inc.*, 1961.
- CONN (R.D.). — Diphenylhydantoin sodium in cardiac arrhythmias. *New Eng. J. Med.*, 1965, (272), 277.
- CONN (R.D.), KENNEDY (J.W.) et BLACKMON (J.R.). — The hemodynamic effects of diphenylhydantoin. *Amer. Heart J.*, 1967, (73), 500.
- COVINO (B.G.), WRIGHT (R.) et CHARLSON (D.). — Effectiveness of several antifibrillatory drugs in the hypothermic dog. *Amer. J. Physiol.*, 1955, (481), 54.
- CUSHMAN (P.), ALTER (S.) et HILTON (J.G.). — Effects of dilantin and digitalis on potassium uptake and egress in the dog myocardium, (abstract). *Bull. N. Y. Acad. Med.*, 1966, (42), 1048.
- DILL (W.A.), KAZENDO (A.), WOLF (L.M.) et GLAZKO (A.J.). — Studies on 5,5 diphenylhydantoin (Dilantin) in animals and man. *J. Pharmacol. exp. Ther.*, 1956, (118), 270.
- ESPLIN (D.W.). — Effects of diphenylhydantoin on synaptic transmission in cat spinal cord and stellate ganglion. *J. Pharmacol. exp. Ther.*, 1957, (120), 301.
- ESPLIN (D.W.) et FRESTON (J.W.). — Physiological and pharmacological analysis of spinal cord convulsant. *J. Pharmacol. exp. Ther.*, 1960, (130), 68.
- FICHMAN (M.P.), BETHUNE (J.E.) et KLEEMAN (C.R.). — Inhibition of antidiuretic hormone by diphenylhydantoin. *Clin. Res.*, 1967, (15), 141.
- FINGL (E.), OLSEN (L.J.), HARDING (B.W.), COCKETT (A.T.) et GOODMAN (L.S.). — Effects of chronic anticonvulsant administration upon cortisone-induced brain hyperexcitability. *J. Pharmacol. exp. Ther.*, 1952, (105), 37.
- FULOP (M.), WIDROW (D.R.), COLMERS (R.A.) et EPSTEIN (E.J.). — Possible diphenylhydantoin induced arrhythmia in hypothyroidism. *J.A.M.A.*, 1966, (196), 454.
- GANGLOFF (H.) et MONNIER (M.). — The action of anticonvulsant drugs tested by electrical stimulation of the rabbit cortex, diencephalon and rhinencephalon in the unanesthetized rabbit. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 1957, (9), 43.
- GELLERMAN (G.L.) et MARTINEZ (C.). — Fatal ventricular fibrillation following intravenous sodium diphenylhydantoin therapy. *J.A.M.A.*, 1967, (200), 337.
- GOODMAN (L.S.), GREWAL (M.S.), BROWN (N.C.) et SWINYARD (E.A.). — Comparison of maximal seizures evoked by pentylenetetrazol (netrazol) and electroshock in mice and their modification by anticonvulsants. *J. Pharmacol. exp. Ther.*, 1953, (108), 168.
- GOODMAN (L.S.), SWINYARD (E.A.), BROWN (N.C.), SCHIFFMAN (D.O.), GREWAL (M.S.) et BLISS (E.L.). — Anticonvulsant properties of 5 phenyl-5-ethyl-hexahydro-pyrimidine, a new antiepileptic. *J. Pharmacol. exp. Ther.*, 1953, (108), 428.
- GOODMAN (L.S.), TOMAN (J.E.P.) et SWINYARD (E.A.). — The anticonvulsant properties of tridione : laboratory and clinical investigations. *Amer. J. Med.*, 1946, (1), 213.

- GUPTA (D.N.), UNAL (M.O.), BASHOUR (F.A.) et WEBB (W.R.). — Effects of diphenylhydantoin (Dilantin) on peripheral and coronary circulation and myocardial contractility in the experimental animal. *Dis. Chest*, 1967, (51), 248.
- GUPTA (D.N.), VOLLMER (V.), BASHOUR (F.A.) et WEBB (W.R.). — Effect of Dilantin on the excitability of the experimentally infarcted heart, (abstract). *Fed. Proc.*, 1967, (26), 700.
- HAFT (J.I.), RICCIUTTI (M.A.) et DAMATO (A.N.). — Effects of diphenylhydantoin on coronary blood flow and oxygen utilisation of the heart, (abstract). *Clin. Res.*, 1967, (15), 204.
- HARRIS (P.D.), BIGGER (J.T.), WEINBERG (D.) et MALM (J.R.). — Use of diphenylhydantoin in ventricular arrhythmias following open heart surgery. *Surg. Forum*, 1966, (17), 185.
- HARRIS (A.S.) et KOKERNOT (R.H.). — Effects of diphenylhydantoin sodium (Dilantin sodium) and phenobarbital sodium upon ectopic ventricular tachycardia in acute myocardial infarction. *Amer. J. Physiol.*, 1950, (163), 505.
- HELFANT (R.H.), LAUS (H.), COHEN (S.I.) et DAMATO (A.N.). — Effects of diphenylhydantoin on atrioventricular conduction in man. *Circulation*, 1967, (36), 686.
- HELFANT (R.H.), SCHERLAG (B.J.) et DAMATO (A.N.). — Use of diphenylhydantoin sodium to dissociate the effects of Procainamide on automaticity and conduction in the normal and arrhythmic heart. *Amer. J. Cardiol.*, 1967, (20), 820.
- HELFANT (R.), SCHERLAG (B.) et DAMATO (A.). — Protection from digitalis toxicity with prophylactic diphenylhydantoin : an electrophysiological inotropic dissociation, (abstract). *Clin. Res.* 1967, (15), 206.
- HELFANT (R.), SCHERLAG (B.) et DAMATO (A.). — The comparative electrophysiological effects of diphenylhydantoin and procaine amide in the digitalis intoxicated and non digitalized heart, (abstract). *Clin. Res.*, 1967, (15), 206.
- KARLINER (J.S.). — Intravenous diphenylhydantoin sodium (Dilantin) in cardiac arrhythmias. *Dis. Chest*, 1967, (51), 256.
- LANG (T.W.), BERNSTEIN (H.), BARBIERI (F.), GOLD (H.) et CORDAY (E.). — Digitalis toxicity. Treatment with diphenylhydantoin. *Arch. int. Med.*, (Chicago), 1965, (116), 573.
- LIEBERSON (A.D.), SCHUMACHER (R.R.), CHILDRESS (R.H.), BOYD (D.L.) et WILLIAMS (J.F.). — Effect of diphenylhydantoin on left ventricular function in patients with heart disease. *Circulation*, 1967, (36), 692.
- LUELLMANN (H.) et WEBER (R.). — Ueber die Wirkung von Phenytoin auf Digitalis bedingte Arrhythmien. *Arzneimittel Forsch.*, 1968, (22), 49.
- LUELLMANN (H.) et WEBER (R.). — Inhibition of cardiac glycoside induced arrhythmia by phenytoin. *Arch. Pharmacol. exp. Pathol.*, 1968, (259), 182.
- MALLACH (J.F.), FINKELMAN (I.), ARIEFF (A.J.) et ROBERTS (R.C.). — Electrocardiographic changes resulting from Dilantin medication. *Quart. Bull. Northwestern Univ. Med. Sch.*, 1943, (17), 97.

- MERCER (E.N.) et OSBORNE (J.A.). — The current status of diphenylhydantoin in heart disease. *Ann. Intern. Med.*, 1967, (67), 1084.
- MERCER (E.N.), ZIELLER (N.G.), WICKLAND (G.F.) et DOWER (G.E.). — The effect of diphenylhydantoin upon beating of heart cells grown in vitro. *J. Pharmacol. exp. Ther.*, 1967, (155), 267.
- MERRITT (H.H.) et PUTNAM (T.J.). — A new series of anticonvulsant drugs tested by experiments on animals. *Arch. Neurol. Psychiat.*, (Chicago), 1938, (39), 1003.
- MERRITT (H.H.) et PUTNAM (T.J.). — Sodium diphenylhydantoinate in the treatment of convulsive disorders. *J.A.M.A.*, 1938, (115), 1068.
- MIERZWIAK (D.S.), MITCHELL (J.H.) et SHAPIRO (W.). — Effect of diphenylhydantoin (Dilantin) on left ventricular function in dogs, (abstract). *Clin. Res.*, 1966, (14), 42.
- MIERZWIAK (D.S.), SHAPIRO (N.), Mc NALLEX (M.C.) et MITCHELL (J.H.). — Cardiac effects of diphenylhydantoin (Dilantin) in man. *Amer. J. Cardiol.*, 1968, (21), 20.
- MIXTER (C.G.), MORAN (J.M.) et AUSTEN (N.G.). — Cardiac and peripheral vascular effects of diphenylhydantoin sodium. *Amer. J. Cardiol.*, 1966, (17), 332.
- MORELL (F.), BRADLEY (W.) et PTASHNE (M.). — Effect of diphenylhydantoin on peripheral nerve. *Neurology, Minneap.*, 1958, (8), 140.
- MORELL (F.), BRADLEY (W.) et PTASHNE (M.). — Effects of drugs on discharge characteristics of chronic epileptogenic lesions. *Neurology, Minneap.*, 1959, (9), 492.
- MOSEY (L.) et TYLER (M.D.). — The effect of diphenylhydantoin sodium (Dilantin) procaine hydrochloride, procaine amide hydrochloride, and quinidine hydrochloride upon ouabain induced ventricular tachycardia in unanesthetized dogs. *Circulation*, 1954, (10), 65.
- NAYLER (W.G.), Mc INNES (I.), SWANN (J.B.), RACE (D.), CARSON (V.) et LOWE (T.E.). — Some effects of diphenylhydantoin and propranolol on the cardio-vascular system. *Amer. Heart J.*, 1968, (75), 83.
- NOACH (E.L.), WOODBURY (D.M.) et GOODMAN (L.S.). — Studies on the absorption distribution fate and excretion of 4 - C 14 labeled diphenylhydantoin. *J. Pharmacol. exp. Ther.*, 1958, (122), 301.
- NORRIS (F.H.), COLELLA (J.) et Mc FARLIN (D.). — Effect of diphenylhydantoin on neuromuscular synapse. *Neurology*, 1964, (14), 869.
- OSBORNE (J.A.). — Diphenylhydantoin in the treatment of clinical arrhythmias, (abstract). *Amer. J. Cardiol.*, 1964, (13), 126.
- PARROW (A.). — Use of anticonvulsive drugs in the treatment of recurrent cardiac arrhythmias. *Acta Med. Scand.*, 1966, (180), 413.
- PUTNAM (T.J.) et MERRITT (H.H.). — Experimental determination of the anticonvulsant properties of some phenyl derivatives. *Science*, 1937, (85), 525.
- RAND (B.O.), KELLY (N.A.) et WARD (A.A.). — Electrophysiological studies of the action of intravenous diphenylhydantoin (Dilantin). *Neurology, Minneap.*, 1966, (16), 1022.

- ROSATI (R.A.), ALEXANDER (J.A.), SCHAAL (S.F.) et WALLACE (A.G.). — Influence of diphenylhydantoin on electrophysiological properties of the canine heart. *Circ. Res.*, 1967, (21), 757.
- ROSATI (R.) et WALLACE (A.G.). — Electrophysiologic effects of diphenylhydantoin (Dilantin) on the heart of awake dogs, (abstract). *Amer. J. Cardiol.*, 1967, (19), 147.
- ROSEN (M.R.), LISACK (R.) et RUBIN (I.L.). — Diphenylhydantoin in cardiac arrhythmias, (abstract). *Circulation*, 1966, 34, (suppl. 3), 201.
- ROWE (G.G.), Mc KENNA (D.H.), SIALER (S.) et CORLISS (R.J.). — Systemic and coronary effects of diphenylhydantoin. *Amer. J. Med. Sci.*, 1967, (254), 534.
- RUTHEN C.G. — Antiarrhythmic drugs IV - Diphenylhydantoin in cardiac arrhythmias. *Amer. Heart J.*, 1965, (70), 275.
- SCHERF (D.). — Changes in the electrocardiogram after intravenous administration of phenytoin sodium (Dilantin) in the acute experiment. *Bull. N. Y. Med. Coll.*, 1943, (6), 82.
- SCHERF (D.), BLUMENFELD (S.), TANER (D.) et VILD (M.). — The effect of diphenylhydantoin (Dilantin) sodium on atrial flutter and fibrillation provoked by local application of aconitine or delphinine. *Amer. Heart J.*, 1960, (60), 936.
- SCHERLAG (B.J.), HELFANT (R.H.) et DAMATO (A.N.). — The contrasting effects of diphenylhydantoin and procaine amide on ant. conduction in the digitalis intoxicated and the normal heart. *Amer. Heart J.*, 1968, (75), 200.
- SPARBERG (M.). — Diagnostically confusing complications of diphenylhydantoin therapy : a review. *Ann. intern. Med.*, 1963, (59), 914.
- SWINYARD (E.A.), SCHIFFMAN (D.O.) et GOODMAN (L.S.). — Effects of liver injury and nephrectomy on the anticonvulsant activity of oxazolidine 2-4 diones. *J. Pharmacol. exp. Ther.*, 1952, (105), 365.
- TOMAN (J.E.P.). — Drugs effective in convulsive disorders in the pharmacological basis of therapeutics. *Goodman (L.S.) et Gilman (A.)*, 3<sup>e</sup> édition, 1966.
- TOMAN (J.E.P.) et GOODMAN (L.S.). — Anticonvulsants. *Physiol. Rev.*, 1948, (28), 409.
- UNGER (A.H.) et SKLABOFF (H.J.). — Fatalities following intravenous use of sodium diphenylhydantoin for cardiac arrhythmias. *J.A.M.A.*, 1967, (200), 335.
- VASKO (J.S.), ELKINS (R.C.), FOCART (T.J.) et MORROW (A.G.). — Effect of diphenylhydantoin on cardiac performance and peripheral vascular resistance. *Surg. Forum*, 1966, (17), 189.
- WALLACE (A.G.) et ROSATI (R.A.). — Electrophysiologic effects of diphenylhydantoin on the heart. *Clin. Res.*, 1967, (15), 30.
- WARE (E.). — The chemistry of the hydantoin. *Chem. Rev.*, 1950, (46), 403.
- WHITE (C.W.), MEGIRIAN (R.) et SWISS (E.I.). — The effect of diphenylhydantoin sodium glucose and  $\beta$  diethyl-aminoethyl diphenylpropyl acetate hydrochloride on cyclopropane epinephrine arrhythmias in the dog. *Circ. Res.*, 1955, (3), 290.

- WOODBURY (D.M.). — Effect of diphenylhydantoin on electrolytes and radiosodium turnover in brain and other tissues of normal, hyponatremic and postictal rats. *J. Pharmacol. exp. Ther.*, 1955, (115), 74.
- WOODBURY (D.M.) et ESPLIN (D.W.). — Neuropharmacology and neurochemistry of anticonvulsivant drugs. *Res. Publ. Ass. Res. Nerv. Ment. Dis.*, 1959, (37), 24.
- WOODBURY (D.M.), HURLEY (R.E.) et LEWIS (N.G.), Mc ARTHUR (M.W.), COPELAND (W.W.), KIRSCHVINK (J.F.) et GOODMAN (L.S.). — Effect of thyroxin, thyroidectomy and 6-n propyl-2-thiou-racil on brain function. *J. Pharmacol. exp. Ther.*, 1952, (106), 331.
- ZEFT (H.J.), WHALEN (R.E.), RATLIFF (N.B.), DAVENPORT (R.D.) et Mc INTOSH (H.D.). — Diphenylhydantoin therapy in experimental myocardial infarction. *J. Pharmacol. exp. Ther.*, 1968, (162), 80.
-







